

**KLINISCHE VORPRÜFUNG
EINES
TETRAZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVUM**

78

Eckart Maegerlein

1475



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

KLINISCHE VORPRÜFUNG

EINES

TETRAZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVUM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eckart Maegerlein

aus

Gräfelfing

1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stuhlfauth
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	I
1. ALLGEMEINE EINLEITUNG	1
2. ALLGEMEINE EINLEITUNG	2
3. ALLGEMEINE EINLEITUNG	3
4. ALLGEMEINE EINLEITUNG	4
5. ALLGEMEINE EINLEITUNG	5
6. ALLGEMEINE EINLEITUNG	6
7. ALLGEMEINE EINLEITUNG	7
8. ALLGEMEINE EINLEITUNG	8
9. ALLGEMEINE EINLEITUNG	9
10. ALLGEMEINE EINLEITUNG	10
11. ALLGEMEINE EINLEITUNG	11
12. ALLGEMEINE EINLEITUNG	12
13. ALLGEMEINE EINLEITUNG	13
14. ALLGEMEINE EINLEITUNG	14
15. ALLGEMEINE EINLEITUNG	15
16. ALLGEMEINE EINLEITUNG	16
17. ALLGEMEINE EINLEITUNG	17
18. ALLGEMEINE EINLEITUNG	18
19. ALLGEMEINE EINLEITUNG	19
20. ALLGEMEINE EINLEITUNG	20
21. ALLGEMEINE EINLEITUNG	21
22. ALLGEMEINE EINLEITUNG	22
23. ALLGEMEINE EINLEITUNG	23
24. ALLGEMEINE EINLEITUNG	24
25. ALLGEMEINE EINLEITUNG	25
26. ALLGEMEINE EINLEITUNG	26
27. ALLGEMEINE EINLEITUNG	27
28. ALLGEMEINE EINLEITUNG	28
29. ALLGEMEINE EINLEITUNG	29
30. ALLGEMEINE EINLEITUNG	30
31. ALLGEMEINE EINLEITUNG	31
32. ALLGEMEINE EINLEITUNG	32
33. ALLGEMEINE EINLEITUNG	33
34. ALLGEMEINE EINLEITUNG	34
35. ALLGEMEINE EINLEITUNG	35
36. ALLGEMEINE EINLEITUNG	36
37. ALLGEMEINE EINLEITUNG	37
38. ALLGEMEINE EINLEITUNG	38
39. ALLGEMEINE EINLEITUNG	39
40. ALLGEMEINE EINLEITUNG	40
41. ALLGEMEINE EINLEITUNG	41
42. ALLGEMEINE EINLEITUNG	42
43. ALLGEMEINE EINLEITUNG	43
44. ALLGEMEINE EINLEITUNG	44
45. ALLGEMEINE EINLEITUNG	45
46. ALLGEMEINE EINLEITUNG	46
47. ALLGEMEINE EINLEITUNG	47
48. ALLGEMEINE EINLEITUNG	48
49. ALLGEMEINE EINLEITUNG	49
50. ALLGEMEINE EINLEITUNG	50
51. ALLGEMEINE EINLEITUNG	51
52. ALLGEMEINE EINLEITUNG	52
53. ALLGEMEINE EINLEITUNG	53
54. ALLGEMEINE EINLEITUNG	54
55. ALLGEMEINE EINLEITUNG	55
56. ALLGEMEINE EINLEITUNG	56
57. ALLGEMEINE EINLEITUNG	57
58. ALLGEMEINE EINLEITUNG	58
59. ALLGEMEINE EINLEITUNG	59
60. ALLGEMEINE EINLEITUNG	60
61. ALLGEMEINE EINLEITUNG	61
62. ALLGEMEINE EINLEITUNG	62
63. ALLGEMEINE EINLEITUNG	63
64. ALLGEMEINE EINLEITUNG	64
65. ALLGEMEINE EINLEITUNG	65
66. ALLGEMEINE EINLEITUNG	66
67. ALLGEMEINE EINLEITUNG	67
68. ALLGEMEINE EINLEITUNG	68
69. ALLGEMEINE EINLEITUNG	69
70. ALLGEMEINE EINLEITUNG	70
71. ALLGEMEINE EINLEITUNG	71
72. ALLGEMEINE EINLEITUNG	72
73. ALLGEMEINE EINLEITUNG	73
74. ALLGEMEINE EINLEITUNG	74
75. ALLGEMEINE EINLEITUNG	75
76. ALLGEMEINE EINLEITUNG	76
77. ALLGEMEINE EINLEITUNG	77
78. ALLGEMEINE EINLEITUNG	78
79. ALLGEMEINE EINLEITUNG	79
80. ALLGEMEINE EINLEITUNG	80
81. ALLGEMEINE EINLEITUNG	81
82. ALLGEMEINE EINLEITUNG	82
83. ALLGEMEINE EINLEITUNG	83
84. ALLGEMEINE EINLEITUNG	84
85. ALLGEMEINE EINLEITUNG	85
86. ALLGEMEINE EINLEITUNG	86
87. ALLGEMEINE EINLEITUNG	87
88. ALLGEMEINE EINLEITUNG	88
89. ALLGEMEINE EINLEITUNG	89
90. ALLGEMEINE EINLEITUNG	90
91. ALLGEMEINE EINLEITUNG	91
92. ALLGEMEINE EINLEITUNG	92
93. ALLGEMEINE EINLEITUNG	93
94. ALLGEMEINE EINLEITUNG	94
95. ALLGEMEINE EINLEITUNG	95
96. ALLGEMEINE EINLEITUNG	96
97. ALLGEMEINE EINLEITUNG	97
98. ALLGEMEINE EINLEITUNG	98
99. ALLGEMEINE EINLEITUNG	99
100. ALLGEMEINE EINLEITUNG	100

meinen Eltern
in Dankbarkeit

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATURÜBERBLICK	5
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	9
1. Auswahl der Versuchspersonen	9
2. Voraussetzungen von Seiten der Versuchspersonen	9
3. Voruntersuchung der Versuchspersonen	11
a. Anamnese	
b. internistische u. neurologische Untersuchung	
c. EEG	
d. EKG	
e. Laboruntersuchung	
4. Zeitplan der Untersuchung	12
5. Zeitplan eines Untersuchungstages	13
6. Herstellen der Injektionslösung	14
7. Technik der Injektion	15
ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	16
1. Laborwerte	16
Tabellen	17
2. Bewertung der Injektionsstelle	20
3. Selbst- und Fremdbeurteilung nach Behandlung	20
Tabellen	23
4. Abrahamson'scher Fragebogen	27
Tabellen	30
5. Blutdruckverhalten	34
a. Messung im Liegen	34
- Tabellen	36
b. Messung im Stehen	40
Tabellen	41

- a. Frequenz
- b. Respiratorische Arrhythmie
- c. PQ-Zeit
- d. QT-Dauer
- e. ST-Strecke
- f. T-Welle
- g. Rhythmusstörungen

7. Begleiterscheinungen

8. Graphik der Blutdruckwerte

DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGEN

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

49

50

68

77

79

Ein von der WHO berufenes Expertengremium definierte ein Arzneimittel als "eine Substanz oder ein Produkt, das verabreicht wird, um physiologische Systeme oder pathologische Zustände zum Nutzen des Empfängers zu untersuchen oder zu verändern" (86).

Zwei Forderungen werden zu Recht an ein solches Arzneimittel gestellt: es muß wirksam sein und sicher. Beide Kriterien sind jedoch nur in gewissem Umfang, bis zu einem bestimmten Grad erfüllbar. Es wird weder absolute Wirksamkeit noch absolute Sicherheit geben. Diese Erkenntnis sollte jedoch nicht zum Fatalismus verführen, sondern vielmehr ein Ansporn sein, die Anforderungen an Wirksamkeit und Sicherheit so hoch wie möglich zu stellen ohne dabei Unmögliches zu verlangen (24).

Neue Substanzen, von denen theoretisch eine therapeutische Wirkung erwartet wird, sollten deshalb ein bestimmtes Testprogramm durchlaufen (24,76,78,87):

1. Tierversuch zur Auswahl verschiedener Substanzen.
2. Chronisch toxische Untersuchungen am Tier (Ratte, Hund).
3. Klinische Vorprüfung (Orientierende Untersuchung auf Verträglichkeit und eventuell auf erwartete Wirkung).
4. Klinische Wirksamkeitsprüfung (Wirkungsspektrum, Vergleich mit ähnlichen Präparaten, Dosis, Stoffwechsel, Ausscheidung).
5. Klinische Prüfung in breitem Rahmen (Große Zahl von Prüfern in mehreren Ländern - multizentrisch).
6. Verfolgung und Kontrolle nach Einführung des Präparates

Das entscheidende Problem bei einer solchen Prüfung ist der Übergang der Erprobung vom Tierexperiment zur ersten Anwendung am Menschen.

Der Entschluß, ein neues Arzneimittel am Menschen zu prüfen, beruht auf den Resultaten einer ausgedehnten experimentell pharmakologischen und toxikologischen Untersuchung am Tier (24). Aus diesen tierexperimentellen Unterlagen muß hervorgehen, daß die Substanz voraussichtlich relativ unschädlich ist und eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, daß therapeutische Ziele erreicht werden, für die bisher kein Mittel bekannt ist. Ziel der ersten Phase der klinischen Erprobung am Menschen, also der Vorprüfung, ist demnach der Nachweis der Verträglichkeit (83).

Nach Zbinden (87) darf dabei nicht vergessen werden, daß aber nur ein kleiner Prozentsatz der drogeninduzierten toxischen Nebenwirkungen, die beim Menschen auftreten könnten, sich auch im Routine-Tierversuch manifestieren. Noch nicht jede Art von Nebenwirkungen am Menschen läßt sich nach dem heutigen Stand voraussehen (25). Außerdem muß man bedenken, daß jede pathologische Voraussetzung bei dem einzelnen Patienten ein wichtiger Faktor bei den möglichen toxischen Auswirkungen der Prüfsubstanz darstellt.

Die Verhältnisse aus dem Tierversuch sind also nicht in vollem Umfang auf den Menschen übertragbar, so daß die Aussagekraft über die voraussichtliche Toxizität beim Menschen und deren Verhütung nur begrenzt möglich ist. Beim Menschen kann ein Arzneimittel ausnahmsweise völlig unerwartete, am -Tier nicht bekannte oder nicht erkennbare Reaktionen hervorrufen (24).

Daraus ergibt sich die Forderung, daß durch fortlaufende Anpassung der Bedingungen im Tierversuch an den neuesten Wissensstand das Risiko für die spätere Anwendung am Menschen auf das mögliche Minimum herabgesetzt wird. Als Folge dieser eingehenden Vorprüfungen sind erfreulicherweise in der Vergangenheit bei der eigentlichen klinischen Prüfung im Verhältnis zur großen Zahl der untersuchten Substanzen verschwindend wenig schwere Zwischenfälle aufgetreten (53). Und von ihnen sind wiederum die meisten reversibel gewesen, so daß sich keine bleibenden Schäden ergaben.

Es seien hier noch zwei der bekanntesten Beispiele für die Entdeckung unerwarteter therapeutischer Wirkungen erwähnt. Es sind dies Chlorpromazin und Imipramin, die aufgrund der Tierversuche als Antihistaminika in Prüfung gegeben wurden. Ihre antipsychotischen und antidepressiven Eigenschaften wurden nur deswegen erkannt, weil Kliniker von sich aus damit experimentierten (44). Und auch die hier zu prüfende Substanz wurde ursprünglich den Histamin- und Serotoninantagonisten zugeordnet.

Erwähnt sei hier außerdem, daß auch die Entscheidung, ob das neue Pharmakon erstmals Patienten oder gesunden Probanden verabreicht werden soll, nicht unproblematisch ist. Der Wert des Nutzens einer Vorprüfung an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen wird zum Teil bestritten (24), da die Zahl der Probanden notwendigerweise beschränkt ist, somit nur ein sehr begrenzter Aussagewert über die Verträglichkeit möglich ist und kaum Rückschlüsse auf Art und Häufigkeit von Nebenerscheinungen bei einem größeren Kollektiv gemacht werden können.

Außerdem kann ein Präparat beim Gesunden andere Effekte hervorrufen, als beim Kranken. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin hat jedoch in ihren Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln (76) den Wert der Untersuchung an gesunden Freiwilligen unterstrichen, ebenso einige andere Autoren (Friebel in Trummert (78), Gsell (25), Weber (83)).

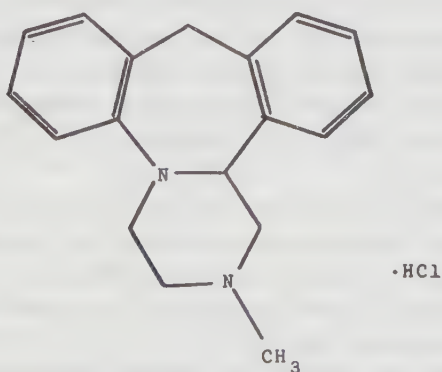
Die beste Gewähr für eine sichere Vorprüfung bietet eine sorgfältige Dosierung, die mit Bruchteilen der am Tier wirksamen Dosen beginnen soll und eine möglichst exakte Beobachtung, wobei das Spektrum des Suchens nach Nebenwirkungen breit angelegt sein soll. Es sollte die Reaktionen im Bereich des zentralen und autonomen Nervensystems, der Sinnesorgane, des Kreislaufs, der Respiration und des Magen-Darm-Kanals umfassen (76). Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin hat in ihren Richtlinien (76) darauf hingewiesen, daß unerwünschte Phänomene, die während der Verabreichung eines Medikamentes zur Beobachtung kommen, nicht deshalb schon als durch das Medikament verursacht und als Nebenwirkung deklariert werden können. Treten sie jedoch bei einem neuen, noch in der Prüfung befindlichen Präparat auf, müssen sie als verdächtig gemeldet werden.

Außerdem ist zu prüfen, ob sich Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen ermitteln lassen, weshalb die Substanz an je zwei Personen beider Geschlechter zur Prüfung gelangte.

Auf der Suche nach einem neuen, potenten Serotonin-antagonisten synthetisierte van der Burg (12) eine Anzahl tetrazyklischer Verbindungen. Man vermutete, daß die Umwandlung des bekannten Antihistamin-Phenbenzamin in ein festes tetrazyklisches Ringsystem eine Verbindung mit den gewünschten Eigenschaften ergeben würde.

Entsprechend diesen Vorstellungen wurde die Äthylen-Diamin-Kette zu einem Piperazinring geschlossen. Die Benzol-Kerne wurden mit einer Brücke aus einem oder zwei Kohlenstoffatomen verbunden. Daraus ergaben sich vier Hauptverbindungen. Die Verbindung mit der Brücke aus einem Kohlenstoffatom wurde zu weiteren Untersuchungen ausgewählt (18,19,71,75,77).

Diese Substanz hat die Summenformel: $C_{18}H_{20}N_2HCl$ und den chemischen Namen: 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyl-dibenzo (c,f)pyrazino (1,2-a)azepinmonohydrochlorid mit der Strukturformel:



In den anschließenden Untersuchungen stellte sich dann heraus, daß es sich nicht um einen Histamin- und Serotoninantagonisten in der Anwendung am Menschen, wie ursprünglich erwartet und vermutet, handelte, sondern um eine tetrazyklische Substanz, die in die Gruppe der Thymoleptika (19,34) einzuordnen ist und chemisch keinem der bisher bekannten Antidepressiva entspricht.

In den tierpharmakologischen Studien zeigte sie in den üblichen Tests eigenartigerweise aber nicht die für die meisten Antidepressiva typischen Wirkungen. Weder verhinderte sie bei Ratten und Mäusen die Reserpin-bedingte Hypothermie, noch beeinflusste sie die durch Perphenazin hervorgerufene Katalepsie von Mäusen. Es wurde sogar eine Hemmung der durch Amphetamine bewirkten Hyperaktivität beobachtet (21, 68,77). In diesen Tierversuchen zeigte die Substanz peripher einen ausgesprochenen Serotonin- und Histaminantagonismus (21,39,46). In höheren Dosen ergab sich ein alpha-sympathikolytischer Effekt (39). Von toxischen Dosen abgesehen zeigten sich peripher wie auch zentral keine anticholinergen Wirkungen (28,33, 67). Auch auf das kardiovaskuläre System, das Respirationssystem und andere wichtige periphere Systeme ließ sich während der tierpharmakologischen Untersuchungen keine direkte Wirkung nachweisen (18,39,42).

In EEG-Untersuchungen ergab sich bei Ratten und Kaninchen eine leichte Reduktion der Arousal-Funktion (33) und bei Affen wurde Schläfrigkeit erzeugt (39). Bei allen Tieren zeigte sich eine Zunahme der Aktivität langsamer Wellen (31).

Das EEG bei gesunden Freiwilligen hatte dann die für Antidepressiva charakteristischen Ergebnisse geliefert.

Es handelt sich dabei um ein vermehrtes Auftreten von langsamen Wellen, ein Ansteigen der alpha-Aktivität, aber auch um eine darauf aufgepfropfte schnelle Aktivität, die aufgrund einer Digital-Computeranalyse differenziert werden konnte und als "thymoleptischer EEG-Reaktionstyp" charakterisiert wurde (33,39).

Bei den biochemischen Untersuchungen erwies sich die Substanz als inaktiv gegenüber der Noradrenalin- und Serotonin-Aufnahme, sowohl in menschlichen Thrombozyten, wie auch im Rattenhirn (21). Es ergaben sich hingegen Hinweise darauf, daß der Transport von Thyrosin und Tryptophan durch die Blut-Hirn-Schranke gehemmt wird (77).

Diese Befunde stehen in gewisser Weise im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen mit den üblichen trizyklischen Antidepressiva, sowie mit den Monoaminoxidase-Hemmern, die alle den Stoffwechsel der zentralen Monoamine, wie Dopamin, Serotonin und Noradrenalin beeinflussen (19).

Aus den bisherigen pharmakologischen Ergebnissen geht also entsprechend der bis jetzt üblichen Auffassung hervor, daß die Prüfsubstanz vom tierpharmakologischen Versuch her erwartungsgemäß keine antidepressive Wirkung haben sollte. Da sie diese Wirkung dennoch besitzt (15,17,18,21,39), erhebt sich die Forderung nach neuen spezifischeren und verlässlicheren tierpharmakologischen Tests.

Auch das klinische Wirkbild scheint in manchem von den bisher bekannter Antidepressiva abzuweichen. Es scheinen keine anticholinergen Begleiterscheinungen nachweisbar zu sein (17,28,67) und es fällt der rasche Wirkungs-

eintritt auf, der schon zwischen dem 2. bis 5. Behandlungstag deutlich wird (19,21,42). Besonders schnell hellte sich die depressive Stimmung auf (37). Diese rasche Wirkung bei niedriger Dosierung zeigte sich vor allem bei den typisch depressiven Symptomen wie Angst, innere Unruhe, depressive Verstimmung, depressive Denkstörungen, depressive Antriebsstörungen, Tagesschwankungen der Stimmung, sowie bei den Suicidtendenzen. Eine leichte sedierende Wirkungskomponente wurde bei allen Untersuchungen beobachtet (13,19,21,30,39,46,67,81).

Weiterhin fiel eine stark anxiolytische Wirkung bei gleichzeitig verhältnismässig nur schwacher Ausprägung der sedierenden Komponente auf (19). Diese Beobachtung steht in gewissem Widerspruch zu den trizyklischen Substanzen, bei denen eine gewisse Korrelation zwischen der anxiolytischen und der sedierenden Wirkung besteht.

Aufgrund der Tierversuche und der bislang vorliegenden Untersuchungen am Menschen über die orale Applikationsform scheint die Substanz der Forderung an ein neues Präparat zu entsprechen, daß es im klinischen Wirkungsbild,- vermutlich vornehmlich bei endogenen Depressionen,- besser sein soll und daß unerwünschte Begleiterscheinungen,- vornehmlich anticholinerge Wirkungen,- im Gegensatz zu den bestehenden Antidepressiva möglichst fehlen sollen.

Somit lag es nach Abschluß der Tierversuche in der intravenösen Applikationsform nahe, eine erste intravenöse Verträglichkeitsstudie am Menschen durchzuführen.

Ziel der Untersuchung war, die Sicherheit und lokale wie systemische Verträglichkeit einer einmaligen Injektion der Prüfsubstanz von 0,01 mg bis zu 0,15 mg pro Injektion zu prüfen. Es sollte die höchste verträgliche Dosis einer einmaligen Injektion, die ZNS-Wirkungen bei gesunden Freiwilligen auslöst, festgestellt werden, falls diese nicht höher liegt, als 0,15 mg.

1. Auswahl der Versuchspersonen

Die Substanz sollte an vier gesunden, je zwei weiblichen und zwei männlichen Freiwilligen im Alter zwischen 18 Jahren und 35 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 50 kg und 80 kg geprüft werden. Es wurden vier Studenten mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 66 kg ausgewählt.

Versuchsperson I, männlich, 25 Jahre, 75 kg,
Versuchsperson II, männlich, 25 Jahre, 72 kg,
Versuchsperson III, weiblich, 24 Jahre, 58 kg,
Versuchsperson IV, weiblich, 25 Jahre, 60 kg).

2. Voraussetzungen von Seiten der Versuchspersonen als Kriterien zur Auswahl

- a. Über einen Zeitraum von drei Monaten vor Beginn der Untersuchung sollten keine Arzneimittel (einschließlich Narkotika) genommen worden sein.
- b. Die weiblichen Versuchspersonen sollten ebenfalls mindestens drei Monate lang keine Ovulationshemmer genommen haben.

- c. Während der Versuchsperiode sollte als Vor-
sichtsmaßnahme weder Auto gefahren werden,
noch sollten komplizierte Apparate bedient
werden.
- d. Während der gesamten Versuchsperiode sollten
keine anderen Arzneimittel außer dem Versuchs-
präparat eingenommen werden.
- e. Nach Aufklärung über die Art und die möglichen
Risiken der Untersuchung erfolgte die schrift-
liche Einverständniserklärung der einzelnen
Versuchspersonen.
- f. Vor jedem Behandlungstag mußte folgender Frage-
bogen beantwortet werden:

	ja	nein
Haben Sie heute gefrühstückt?.....	x	
Fühlen Sie sich gut?.....	x	
Haben Sie in den letzten 12 Stunden mehr als 0,3 l Bier oder eine ent-	x	
sprechende Menge Alkohol getrunken?.....		
Haben Sie irgendwelche Allergien gegen bestimmte Arzneimittel?.....	x	
Sind in dieser Woche irgendwelche besonderen Anlässe in Ihrem Leben,	x	
z.B. Examen?.....		
Haben Sie in der vergangenen Nacht normal geschlafen?.....	x	
Werden Sie, nachdem Sie hier weg- gehen, ein Kraftfahrzeug führen bzw.	x	
irgendeine Maschine bedienen?.....		

Wenn die Antwort in ein Kästchen, das mit einem
"x" markiert ist fällt, sollte die betreffende
Versuchsperson nicht an der Untersuchung an die-
sem Tag teilnehmen.

3. Voruntersuchung der Versuchspersonen

a. Anamnese

Hier wurde neben der üblichen Anamneseerhebung besonderer Wert auf einige Punkte gelegt, die im Zusammenhang mit jeder Medikamenteneinnahme, besonders aber natürlich bei Prüfung einer neuen Substanz Bedeutung erlangen könnten:

Allergische Diathese, Überempfindlichkeits- oder Unverträglichkeitserscheinungen nach Kontakt mit Medikamenten, Nahrungsmitteln oder anderen Stoffen. Genaueste Erhebung über Genußmittelkonsum (Alkohol, Nikotin, Kontakt mit Rauschgift usw.) und frühere Medikamentenexposition. Übliches Schlafverhalten. Wetterfühligkeit.

b. Internistische und neurologische Untersuchung

Wie schon bei der Erhebung der Anamnese wurde auch hier besonders auf Hinweise für vegetative Regulationsstörungen geachtet (Hyperalgesie, verstärkter Dermographismus, Tachy- oder Bradycardie mit respiratorischer Arrhythmie, Extrasystolie, Druckempfindlichkeit im Epigastrium, Pupillenspiel, Lidflattern, Fingertremor, gesteigerte Sehnenreflexe, positives Chvostek'sches Zeichen).

c. EEG

Als Voraussetzung zur Teilnahme am Versuch wurde ein normales EEG gefordert. Die Ableitungen erfolgten mit einem 8-kanaligen Schwarzer-EEG-Gerät unipolar vor jeweils beiden Hemisphären in Reihe, bei allgemeiner Hyperventilation und Hyperventilation in Längsreihe. Die Begutachtung ergab bei beiden männlichen Probanden ein unauffälliges EEG, bei den beiden weiblichen lag es mit Zeichen einer persistierenden juvenilen Labilität ebenfalls im Bereich der Altersnorm.

d. EKG

Zur EKG-Schreibung standen uns sechskanalige Multi-scriptor Ek22p der Firma Hellige, GmbH, Freiburg, zur Verfügung. Es wurden die unipolaren Thoraxableitungen nach Wilson und die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger sowie die bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven angewendet. Auch am ersten Tag des Versuchsprogrammes, der sogenannten Voruntersuchung, erfolgte, wie später dann an allen anderen Versuchstagen mit der Prüfsubstanz, die kontinuierliche Schreibung des EKG über vier Stunden unter den exakten Versuchsbedingungen, um auch nur zeitweilig auftretende Variationen von der Norm im EKG des jeweiligen Probanden erkennen zu können.

e. Laboruntersuchungen

Es wurde bei der Voruntersuchung, nach der 4. Dosierung und nach der 8. Dosierung folgende Labordiagnostik durchgeführt:

großes Blutbild, Urinstatus, BKS, SGOT, SGPT, LDH, Cholinesterase, Cholesterin, Nüchternblutzucker, Harnstoff-N, Kreatinin, Harnsäure, Elektrolyte (Kalium, Calcium).

4. Zeitplan der Untersuchung

1. Tag: Voruntersuchung

(Injektion von 5 ml einer 5%igen sterilen, pyrogenfreien Glucoselösung)

2. Tag: Applikation der 1. Dosis von 0,01 mg i.v.

3. Tag: freies Intervall

4. Tag: Applikation der 2. Dosis von 0,02 mg i.v.

5. Tag: freies Intervall

In diesem wechselweisen Rhythmus, ein Tag Untersuchung - ein Tag Pause, sollte mit der jeweils nächsthöheren Dosierung über 0,04 mg, 0,06 mg, 0,08 mg, 0,10 mg, 0,12 mg bis zu einer maximalen Dosierung von 0,15 mg fortgefahren werden, wenn bei der vorhergehenden, niedrigeren Dosierung keine unerwünschten, schwerwiegenden Neben-

wirkungen zur Beobachtung kämen. Es war geplant, einen Freiwilligen, der unter einer bestimmten Dosierung deutliche ZNS-Effekte zeigte, nach 2 Tagen nochmals mit der gleichen Dosierung zu belasten. Sollten die gleichen Veränderungen erneut auftreten, hätte der betreffende Freiwillige nicht mit einer höheren Dosis belastet werden sollen.

5. Zeitplan eines Untersuchungstages

- a. Aufnahme des Probanden
- b. Ausfüllen des Fragebogens vor Behandlungsbeginn
- c. Blutentnahme und Urinstatus an den oben aufgeführten Tagen
- d. Anlegen der Elektroden zur kontinuierlichen EKG-Schreibung während der ersten vier Stunden nach Injektion mit 5 mm/sec. Schreibgeschwindigkeit
- e. EKG (Schreibgeschwindigkeit 50 mm/sec.)
- f. Injektionsbeginn (Injektionsdauer: 5 Minuten)
- g. 10 Min. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend
- h. 30 min. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend
- i. 1 Std. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend
Abrahamson'scher Fragebogen
Anschließend Frühstück
-
- k. 2 Std. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend

l. 3 Std. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend
Abrahamson'scher Fragebogen
Liste der subjektiven Empfindungen

m. 4 Std. p.i. EKG (50 mm/sec.)

n. 6 Std. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend
Abrahamson'scher Fragebogen
Liste der subjektiven Empfindungen

o. 10 Std. p.i. EKG (50 mm/sec.)
RR liegend und stehend
Liste der subjektiven Empfindungen

Außerdem erfolgte selbstverständlich eine gründliche Überwachung der Probanden zur Erhebung etwaiger Begleitsymptome. Zusätzlich wurde die Injektionsstelle genauestens inspiziert. Die Kontrolle der Herzfrequenz erfolgte vermittels der kontinuierlichen EKG-Schreibung.

6. Herstellen der Injektionslösung

Die Prüfsubstanz wurde in Ampullen zur Verfügung gestellt, die 1 mg/ml enthalten. Für jede Dosierung sollte eine frische Lösung zubereitet werden, wobei die Substanz in einer sterilen, pyrogenfreien 5 %igen Glucoselösung so aufgelöst werden sollte, daß die jeweils gewünschte Konzentration in einem Volumen von 5 ml zur Verfügung steht.

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{a \text{ (mg)}}{b \text{ (ml)}} = \frac{c \text{ (mg)}}{x \text{ (ml)}}$$

$$a \cdot x \text{ (mg)(ml)} = b \cdot c \text{ (ml)(mg)}$$

$$x \text{ (ml)} = \frac{b \cdot c \text{ (ml)(mg)}}{a \text{ (mg)}}$$

$$x \text{ (ml)} = \frac{b \cdot c}{a} \text{ (ml)}$$

Dabei bedeuten:

a = gewünschte Konzentration (Dosierung) in mg

b = gewünschtes Volumen (= 5 ml)

c = vorgegebene Substanz pro Ampulle (= 1 mg)

x = gesuchtes Volumen zur Verdünnung in ml pro Amp.

Da nur sterile Glucoselösungen von 100 ml, 250 ml und 500 ml zur Verfügung standen, wurden die mit obiger Formel gefundenen Volumina durch Multiplikation bzw. Division auf eine der drei Mengen gebracht und die entsprechende Anzahl Ampullen in dieses Volumen gegeben. Aus der so erhaltenen Lösung wurden dann jeweils 5 ml zur Injektion am Probanden verwendet.

7. Technik der Injektion

Da die rasche Injektion bei Tieren (Ratten und Hunden) zur Entwicklung einer Thrombophlebitis in den höheren Dosierungen geführt hatte, erfolgte die Injektion der Lösung anstelle der klassischen raschen, langsam über einen Zeitraum von exakt 5 Minuten. Zusätzlich, zur Verhütung einer Thrombophlebitis, wurde die Injektion bei allen Probanden in eine möglichst große Vene der Ellenbeuge gegeben. Außerdem wurde die Untersuchung mit einer 250mal geringeren Dosierung als die Dosis, die den Tieren verabreicht wurde, durchgeführt.

1. Laborwerte (vergleiche nachfolgende Tabellen)

a. Haematologie

Im weißen und roten Blutbild, inklusive der Differenzierung konnten keine substanzbedingten Veränderungen festgestellt werden.

b. Klinische Chemie

Ebenfalls bei den durchgeführten blutchemischen Untersuchungen wurden keine Veränderungen registriert, die auf einen Einfluß der Substanz zurückzuführen wären. Insbesondere zeigte sich kein Anstieg der SGOT und SGPT über die Norm hinaus. Bei drei Probanden ergaben sich völlig konstante Werte bei allen drei Kontrollen, lediglich bei dem vierten ein geringfügiger Anstieg im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, der aber auch mit dem höchsten Wert noch im Normbereich liegt und somit keinerlei pathologische Bedeutung hat, sondern seine Erklärung in der physiologischen Streubreite findet.

Als Anmerkung sei hier erwähnt, daß die bei einer Versuchsperson (Vp III) gefundene Erniedrigung der Cholinesterase von Anbeginn an bestand und technisch bedingt war, sowie im Verlaufe der Untersuchung keine wesentliche Veränderung erfuhr.

Alle übrigen im Verlaufe der Kontrollen registrierten Schwankungen einzelner Werte lagen im Normbereich.

c. Urinstatus

Auffällig war hier lediglich eine jeweils bei der 2. Kontrolle, also nach der 4. Dosierung nachweisbare Spur Eiweiß. Übriger Urinstatus, inklusive Sediment unauffällig.

Laborwerte: Hämatologie

Versuchs- person	Hb g/100 ml			Ery $10^6/\text{mm}^3$			HbE picoogram			Leuko pro mm^3			BKS mm n.W.					
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2			
I, männl.	16,9	16,2	15,7	5,11	4,82	4,37	33	34	36	9100	8300	8400	5/7	7/15	3/7			
II, männl.	15,7	16,2	16,4	4,89	4,54	4,7	32	35	34	6400	8800	8300	2/3	1/4	4/6			
III, weibl.	14,0	14,6	15,4	4,91	4,98	5,4	28	28	29	6000	7500	7800	2/10	3/5	2/4			
IV, weibl.	13,2	14,0	12,6	4,29	4,3	3,92	31	32	32	5700	7000	8300	6/11	4/10	5/11			
	Stab %			Seg %			Eos %			Baso %			Mono %			Lympho %		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
I, männl.	2	-	2	60	61	54	1	4	3	-	-	1	1	3	5	36	32	35
II, männl.	5	4	5	55	59	49	2	2	4	-	-	1	3	3	4	35	32	37
III, weibl.	5	6	2	55	45	41	-	1	-	-	-	-	2	11	8	34	37	45
IV, weibl.	4	4	5	45	45	58	2	3	2	1	-	-	7	4	7	41	48	28

0 = vor Beginn
1 = nach 4. Dosis
2 = nach 8. Dosis

Laborwerte: klinische Chemie

Versuchs- person	SGOT mU/ml			SGPT mU/ml			LDH mU/ml			Ch-E mU/ml			Chol., mg/100 ml			BZ mg/100 ml		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
I, männl.	8	6	5	7	6	6	115	97	126	2914	3064	2554	150	143	159	72	78	75
II, männl.	12	13	18	15	12	18	105	100	100	2347	2550	2291	152	166	159	85	90	88
III, weibl.	10	8	10	5	7	7	153	125	142	1389	1652	1497	138	132	116	92	87	90
IV, weibl.	7	6	5	14	9	9	126	140	82	1900	1821	1854	163	130	181	90	86	98

	H-N mg/100 ml			Kreatinin mg/100 ml			HS mg/100 ml			K mVal/l			Ca mg/100 ml		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
I, männl.	15,0	12,5	12,5	0,93	1,0	0,9	5,9	5,4	6,0	4,1	3,9	3,7	9,6	8,8	9,0
II, männl.	12,5	12,5	15,0	1,07	1,2	1,3	6,5	6,9	6,1	3,9	3,85	4,2	9,2	9,6	8,5
III, weibl.	12,5	15,0	15,0	0,95	0,8	1,0	3,2	4,0	3,0	3,2	3,85	4,0	9,0	9,2	8,8
IV, weibl.	12,5	12,5	10,0	0,81	0,97	0,9	3,0	3,5	2,9	4,2	3,9	4,3	9,9	7,8	8,6

0 = vor Beginn
1. = nach 4. Dosis
2 = nach 8. Dosis

Laborwerte: Urinstatus

Versuchs- person	Sp. Gew.			pH			B		Sediment						
I, männl.	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
II, männl.	1014	1020	1024	6	6	5	-	Spur	-	Leuko g. vereinz. Ery (+)	Leuko g. vereinz. Ery O-1	-	Ca-Oxalate		
III, männl.	1010	1020	1020	7	5	6	-	-	-	-	-	-	-		
III, weibl.	1040	1020	1030	6	6	6	-	+ 30mg	-	-	PE ++	Leuko O-1 PE, Schleim			
IV, weibl.	1020	1014	1010	6	6	7	-	Spur	-	Leuko (+)	Leuko vereinz. PE, Urate	Leuko vereinz. PE, Urate			
		2			Ac			Blut		Udg/Uro			Bil		
I, männl.	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
II, männl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III, weibl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV, weibl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

O = vor B

1 = nach

2 = nach

0 = vor Beginn

1 = nach 4. Dosis

2 = nach 8. Dosis

2. Beurteilung der Injektionsstelle

Trotz der, wie bereits angegeben, überaus langsamen Injektion innerhalb von fünf Minuten, traten bei allen vier Probanden ausgehend von der Injektionsstelle auf einer Länge zwischen drei und zehn Zentimetern im Verlauf des Gefäßes die Zeichen einer Venenreizung auf. Diese Veränderungen waren bei beiden weiblichen Versuchspersonen stärker ausgeprägt als bei den beiden männlichen. Dies ist wohl zum Teil auf die unterschiedliche Größe der zur Injektion benutzten Gefäße zurückzuführen, da bei den männlichen Versuchspersonen die Venen des gesamten Unterarmes doch deutlich stärker ausgeprägt waren.

Subjektiv klagten alle Probanden in wechselndem Ausmaß über diese Nebenwirkung. Andererseits waren die Erscheinungen nicht so gravierend, daß nicht während der gesamten Versuchsdauer meist dieselbe Vene bei dem jeweiligen Probanden hätte benutzt werden können.

3. Selbst- und Fremdbeurteilung nach Behandlung (vergleiche nachfolgende Tabellen)

Hierbei zeigten sich einige Schwierigkeiten, die durch die Versuchsanordnung bedingt waren. Alle Probanden fanden es außerordentlich schwierig, die Fähigkeit, sich zu konzentrieren, sich zu orientieren, die Frage nach dem Unterschied der Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen sowie die Gedächtnisleistung beurteilen zu können, da sie ja während der ersten vier Stunden an jedem Untersuchungstag möglichst ruhig auf dem Rücken liegen mußten, um die einwandfreie EKG-Schreibung nicht zu beeinträchtigen.

Obwohl es sich bei allen Probanden um Studenten handelte, fehlte fast allen mehr oder minder die Fähigkeit bei der Beantwortung dieser Fragen abstrakt denken zu können.

a. Gesamteindruck

Die von der Versuchsperson III gemachten Angaben in der Rubrik "unangenehm" beziehen sich lediglich auf durch die lange Rückenlage zurückzuführende Rückenschmerzen.

b. Körperlich

Die in dieser Rubrik mit ja gegebenen Antworten beziehen sich bei allen vier Versuchspersonen auf die Müdigkeit, bzw. körperliche Schwäche.

Vp I: Müdigkeit und körperliche Schwäche während der ersten 2 - 4 Stunden p.i.,
ab 0,08 mg - 0,15 mg zunehmend.

Vp II: Müdigkeit bis 2 Stunden p.i. ab 0,04 mg.
Bei 0,08 mg geringer als bei 0,06 mg, dafür dann aber kontinuierliche und starke Zunahme von 0,10 mg bis 0,15 mg. Bei den beiden höchsten Dosierungen zusätzlich während der Injektion schon beginnend und ca. 10 Minuten anhaltend Druck über dem Herzen, Angst, Vernichtungsgefühl ohne objektivierbare Befunde.

Vp III: Müdigkeit ab 0,04 mg zunehmend an Intensität und Dauer. Bei 0,08 mg weniger als bei 0,06 mg. Leichtes Schwindelgefühl.

Vp IV: Müdigkeit bereits bei 0,02 mg (sehr leicht) einsetzend. Insgesamt auch hier mit aufsteigender Dosierung Zunahme der Müdigkeit, die auch länger anhält. Ab 0,12 mg permanentes Schlafbedürfnis.

c. Stimmung

Die "ja"-Antworten finden ihre Erklärung meist in Begriffen wie "Interesselosigkeit, Lustlosigkeit, Antriebsschwäche, Apathie, Passivität, Lethargie, Gleichgültigkeit". Andererseits aber auch in "optimistischere Grundtendenz, größerer Unternehmungsgeist, Distanziertheit und abwartend, ruhig, ausgeglichen". Diese Angaben wurden recht übereinstimmend von drei Probanden (I, III, IV) und zwar ab 0,08 mg gemacht.

d. Änderung der Gefühle

Die weitaus meisten hier gegebenen Antworten beziehen sich auf die Begriffe "indifferent, geduldig, freundlich, friedlich". Die Antworten "ungeduldig, reizbar, ruhelos", die insgesamt nur sehr wenig gegeben wurden, beziehen sich ausnahmslos wieder auf die äußeren Bedingungen.

e. Gedanken

Die hierzu gemachten Angaben waren aus den o.a. Gründen sehr spärlich. Einige glaubten, einen geringen Rückgang der Konzentrationsfähigkeit zu bemerken.

f. Urteilkraft

Einheitlich haben hier alle vier Probanden alle Fragen negativ beantwortet, sodaß hier mit der Einschränkung der eingangs gemachten Bemerkung keine Veränderungen festzustellen sind.

Selbst- und Fremdbeurteilung nach Behandlung

Vp I

		Vor- unters.	0,01	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15
I. Gesamteindruck										
1. War dieses Erlebnis	angenehm							+		+
	unangenehm									
	weder noch	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II. Körperlich										
2. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrem körperlichen Befinden gespürt?	ja						+	+	+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrer Fähigkeit od. in Ihren Wünschen zu sprechen od. sich auszudrücken gefühlt?	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III. Stimmung										
4. Fühlen Sie irgendeine Änderung in Ihrer Stimmung od. im Temperament?	ja						+	+	+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Trifft irgendeines der unten genannten Wörter eine Änderung Ihrer Gefühle, bezogen auf die Zeit vor der Behandlung?	glücklich									
	indifferent						+	+		
	ungeduldig									
	reizbar									
	ruhelos									
	unglücklich									
	geduldig									
	freundlich									
	friedlich							+		
IV. Gedanken										
6. Finden Sie od. erinnern Sie sich an irgendeine Veränderung in										
a. Ihrer Vorstellungskraft bzw. Phantasie	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ja						+	+		
b. Fähigkeit zu konzentrieren	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ja						+	+		
c. Fähigkeit zu orientieren	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ja						+	+		
d. im Ablauf Ihrer Gedanken	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ja						+	+		
e. in Ihrem Gedächtnis	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ja						+	+		
V. Urteilkraft										
8. Finden Sie irgendeinen Unterschied in Ihrer Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen?	keinen	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	leichter									
	schwerer									
9. Finden Sie irgendeine Änderung in Ihrem Zeitgefühl?	keine	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	schneller									
	langsamer									

Selbst- und Fremdbeurteilung nach Behandlung

Vp II

		Vor- unters.	0,01	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15
I. Gesamteindruck										
1. War dieses Erlebnis	angenehm									
	unangenehm									
	weder noch	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II. Körperlich										
2. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrem körperlichen Befinden ge- spürt?	ja		+		+	+	+	+	+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrer Fähigkeit od. in Ihren Wünschen zu sprechen od. sich auszudrücken gefühlt?	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III. Stimmung										
4. Fühlen Sie irgendeine Änderung in Ihrer Stimmung od. im Temperament?	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Trifft irgendeines der unten genannten Wörter eine Änderung Ihrer Gefühle, be- zogen auf die Zeit vor der Behandlung?	glücklich									
	indifferent									
	ungeduldig		+							
	reizbar									
	ruhlos									
	unglücklich									
	geduldig									
	freundlich									
	friedlich									
IV. Gedanken										
6. Finden Sie od. erinnern Sie sich an irgendeine Veränderung in a. Ihrer Vorstellungskraft bzw. Phantasie	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
b. Fähigkeit zu konzentrieren	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
c. Fähigkeit zu orientieren	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
d. im Ablauf Ihrer Gedanken	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
e. in Ihrem Gedächtnis	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V. Urteilskraft										
8. Finden Sie irgendeinen Unterschied in Ihrer Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen?	keinen	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	leichter									
	schwerer									
9. Finden Sie irgendeine Änderung in Ihrem Zeitgefühl?	keine	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	schneller									
	langsamer									

Selbst- und Fremdbeurteilung nach Behandlung

Vp III

		Vor- unters.	0,01	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15
I. Gesamteindruck										
1. War dieses Erlebnis	angenehm	+	+							
	unangenehm									
	weder noch		+	+	+	+	+	+	+	+
II. Körperlich										
2. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrem körperlichen Befinden gespürt?	ja				+	+	+	+	+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrer Fähigkeit od. in Ihren Wünschen zu sprechen od. sich auszudrücken gefühlt?	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III. Stimmung										
4. Fühlen Sie irgendeine Änderung in Ihrer Stimmung od. im Temperament?	ja				+		+	+	+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Trifft irgendeines der unten genannten Wörter eine Änderung Ihrer Gefühle, bezogen auf die Zeit vor der Behandlung?	glücklich									
	indifferent						+			
	ungeduldig		+							
	reizbar									
	ruhelos									
	unglücklich									
	geduldig									
	freundlich					+		+		
	friedlich					+				
IV. Gedanken										
6. Finden Sie od. erinnern Sie sich an irgendeine Veränderung in	a. Ihrer Vorstellungskraft bzw. Phantasie								+	
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	b. Fähigkeit zu konzentrieren							+		
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	c. Fähigkeit zu orientieren									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	d. im Ablauf Ihrer Gedanken									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	e. in Ihrem Gedächtnis									
	ja									
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V. Urteilskraft										
8. Finden Sie irgendeinen Unterschied in Ihrer Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen?	keinen	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	leichter									
	schwerer									
9. Finden Sie irgendeine Änderung in Ihrem Zeitgefühl?	keine	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	schneller									
	langsamer									

Selbst- und Fremdbeurteilung nach Behandlung

Vp IV

	Vor- unters	0,01	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15
I. Gesamteindruck									
1. War dieses Erlebnis	angenehm								
	unangenehm	+	+	+	+	+	+	+	+
	weder noch	+	+	+	+	+	+	+	+
II. Körperlich									
2. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrem körperlichen Befinden gespürt?	ja		+	+	+			+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Haben Sie irgendeine Veränderung in Ihrer Fähigkeit od. in Ihren Wünschen zu sprechen od. sich auszudrücken gefühlt?	ja								
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
III. Stimmung									
4. Fühlen Sie irgendeine Änderung in Ihrer Stimmung od. im Temperament?	ja		+	+		+		+	+
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Trifft irgendeines der unten genannten Wörter eine Änderung Ihrer Gefühle, bezogen auf die Zeit vor der Behandlung?	glücklich								
	indifferent		+			+		+	+
	ungeduldig					+			
	reizbar					+			
	ruhelos			+		+			
	unglücklich								
	geduldig		+					+	
	freundlich								
	friedlich								+
IV. Gedanken									
6. Finden Sie od. erinnern Sie sich an irgendeine Veränderung in	a. Ihrer Vorstellungskraft bzw. Phantasie								
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
	b. Fähigkeit zu konzentrieren		+	+			+		
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
	c. Fähigkeit zu orientieren								
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
	d. im Ablauf Ihrer Gedanken								
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
	e. in Ihrem Gedächtnis								
	ja								
	nein	+	+	+	+	+	+	+	+
V. Urteilskraft									
8. Finden Sie irgendeinen Unterschied in Ihrer Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen?	keinen	+	+	+	+	+	+	+	+
	leichter								
	schwerer								
9. Finden Sie irgendeine Änderung in Ihrem Zeitgefühl?	keine	+	+	+	+	+	+	+	+
	schneller								
	langsamer								

4. Abrahamson'scher Fragebogen
(vergleiche nachfolgende Tabellen)

a. Speichelfluß

Die Angaben von Vp I wechseln sehr stark, da auch die anderen Versuchspersonen fast keine Angaben machten, ist eine Auswirkung auf die Speichelsekretion nicht wahrscheinlich.

b. Appetit

Hier zeigt sich bei Vp II und Vp IV eine eindeutige Zunahme ab 0,08 mg. Da auf zusätzliche Befragung angegeben wurde, daß diese Appetitzunahme ab diesem Zeitpunkt insgesamt gegenüber dem Zeitraum vor der Untersuchung bestand, muß diese Antwort als positiv im Sinne einer substanzbedingten Veränderung gewertet werden.

c. Geschmacksveränderungen

Die Angaben dieser Rubrik wurden fast ausnahmslos morgens 1 h p.i. gemacht. Zu diesem Zeitpunkt waren die Versuchspersonen jedoch noch nüchtern, so daß dies nicht als substanzbezogen zu werten ist. Unmittelbar im Anschluß an die Beantwortung dieses Fragebogens wurde gefrühstückt, wodurch auch die angegebenen Veränderungen, sowohl die Trockenheit, wie auch der komische Geschmack, nicht mehr angegeben wurden.

d. trockene Lippen

Dieser Zustand wurde von den Versuchspersonen, die hier Angaben machten, ausnahmslos als normal angesehen. Es handelt sich also nicht um eine substanzbedingte Auswirkung.

e. Schwindelgefühl

Zwei Versuchspersonen klagten ab 0,06 mg vereinzelt über leichten Schwindel im Stehen (Vp II und Vp III).

f. Herzschlag

Die diesbezüglichen Angaben der Versuchsperson III sind nicht zu verwerten, da sie auch in der Voruntersuchung über gleichartige Beschwerden geklagt hatte.

g. Kälte- Hitzegefühl

Unter Einbeziehung der äußeren Umstände (Zimmertemperatur, Sonneneinstrahlung, z.T. zwei Bettdecken) konnte bei den vier Probanden eher eine Neigung zum Frieren, als zum Schwitzen festgestellt werden. Unter diesem Aspekt sind insbesondere auch die Angaben von Vp II zu sehen.

h. Handflächen

Hier gilt für alle Versuchspersonen und deren jeweilige Antworten, daß es sich dabei um den Normalzustand handelt, wie auch aus der Rubrik Voruntersuchung ersichtlich.

i. Lichtempfindlichkeit

Die hier von drei Probanden gemachten Angaben sind wohl eher damit zu erklären, daß die Probanden meist bis zum Zeitpunkt der Befragung tief geschlafen haben und beim Aufwachen dann das grelle (Sonnen-) Licht als störend empfunden haben.

k. Schwäche, Müdigkeit, Dösigkeit

In Ergänzung zu den bereits im Selbst- und Fremdbewertungsbogen gemachten Angaben läßt sich zusammenfassend zu diesem Komplex sagen, daß ein Sedierungseffekt bei allen vier Probanden bei 0,04 mg bis 0,06 mg als Begleiterscheinung einsetzte, also auch bei Vp I. Dies entspricht durchaus den aufgrund der Voruntersuchungen aufgestellten Erwartungen. Erwähnenswert ist hierbei noch, daß zwei Probanden

(II, III) nach anfänglicher, kontinuierlicher Zunahme des Ausprägungsgrades der Müdigkeit bei der Dosierung von 0,08 mg, und ein weiterer Proband (I) bei 0,12 mg deutlich weniger müde waren. An den nachfolgenden Tagen jedoch wieder ausgeprägte Zunahme der Müdigkeit.

Ebenfalls bei 0,12 mg gab Versuchsperson IV zum ersten Mal einen traumähnlichen Zustand an. Bei den beiden höchsten Dosierungen war das Schlafbedürfnis bei allen vier Probanden derart ausgeprägt, daß sie mit Unterbrechungen annähernd den gesamten Tag über schliefen.

	vorunters.	0,01mg	0,02mg	0,04mg	0,06mg	0,08mg	0,10mg	0,12mg	0,15mg
Fühlen Sie sich in irgendeiner Weise krank?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ist Ihnen übel?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Haben Sie das Gefühl, daß Sie ersticken mühen?									
Hat Ihr Speichelfluß zugenommen?									
Oder abgenommen?									
Hat Ihr Appetit zugenommen?									
Oder abgenommen?									
Haben Sie einen "trockenen" Geschmack in Ihrem Mund?									
Haben Sie einen "komischen" Geschmack in Ihrem Mund?									
Sind Ihre Lippen taub?									
Oder trocken?									
Haben Sie Kopfschmerzen?									
Fühlen Sie sich schwindlig?									
Haben Sie Schwierigkeiten beim Atmen?									
Fühlen Sie Ihren Herzschlag?									
Ist er schneller als gewöhnlich?									
Schwitzen Sie?									
Ist Ihnen heiß?									
Oder kalt?									
Sind Ihre Handflächen feucht?									
Oder trocken?									
Oder kalt?									
Ist Ihre Haut empfindlich?									
Haben Sie "komische" Gefühle auf Ihrer Haut?									
Fühlen sich Ihre Hände und Füße schwer?									
Oder leicht?									
Haben Sie Druck auf Ihren Ohren?									
Ist Ihr Hörvermögen anders als normal?									
Ist Ihr Sehvermögen verschwommen?									
Haben Sie Schwierigkeiten, etwas zu fixieren?									
Sind Formen und Farben in irgendeiner Weise geändert?									
Stört Sie Licht?									
Zittern Sie innerlich?									
Oder fühlen Sie sich gespannt?									
Oder ruhelos?									
Fühlen Sie sich schwach?									
Fühlen Sie sich müde?									
Fühlen Sie sich dösig?									
Fühlen Sie sich wie in einem Traum?									
Sind Sie ängstlich?									

	vorunters.	0,01mg	0,02mg	0,04mg	0,06mg	0,08mg	0,10mg	0,12mg	0,15mg
Fühlen Sie sich in irgendeiner Weise krank?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ist Ihnen übel?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Haben Sie das Gefühl, daß Sie ersticken mühten?									
Hat Ihr Speichelfluß zugenommen?									
Oder abgenommen?	+								
Hat Ihr Appetit zugenommen?									
Oder abgenommen?	+								
Haben Sie einen "errockenen" Geschmack in Ihrem Mund?					+				
Haben Sie einen "komischen" Geschmack in Ihrem Mund?									
Sind Ihre Lippen taub?									
Oder trocken?									
Haben Sie Kopfschmerzen?			+						
Fühlen Sie sich schwindlig?						+			
Haben Sie Schwierigkeiten beim Atmen?									
Fühlen Sie Ihren Herzschlag?	+	+				+			
Ist er schneller als gewöhnlich?	+						+		
Schitzen Sie?									
Ist Ihnen heiß?			+						
Oder kalt?									
Sind Ihre Handflächen feucht?									
Oder trocken?									
Ist Ihre Haut empfindlich?	+								
Haben Sie "komische" Gefühle auf Ihrer Haut?						+			
Fühlen sich Ihre Hände und Füße schwer?									
Oder leicht?							+		
Haben Sie Druck auf Ihren Ohren?									
Ist Ihr Hörvermögen anders als normal?									
Ist Ihr Sehvermögen verschwommen?									
Haben Sie Schwierigkeiten, etwas zu fixieren?									
Sind Formen und Farben in irgendeiner Weise geändert?									
Stört Sie Licht?									
Zittern Sie innerlich?									
Oder fühlen Sie sich gespannt?									
Oder ruhelos?									
Fühlen Sie sich schwach?									
Oder müde?	+								
Fühlen Sie sich dösig?		+		+	+	+	+	+	+
Fühlen Sie sich wie in einem Traum?									
Sind Sie ängstlich?									

ABRAHAMSON'scher Fragebogen		Vp IV	
Fühlen Sie sich in irgendeiner Weise krank?		vorunters.	
Ist Ihnen übel?		+ + + + + + + + + + + + + + + +	
Haben Sie das Gefühl, daß Sie ersticken müßten?			
Hat Ihr Speichelfluß zugenommen?			
Oder abgenommen?			
Hat Ihr Appetit zugenommen?			
Oder abgenommen?			
Haben Sie einen "trockenen" Geschmack in Ihrem Mund?			
Haben Sie einen "komischen" Geschmack in Ihrem Mund?			
Sind Ihre Lippen tau?			
Oder trocken?			
Haben Sie Kopfschmerzen?			
Fühlen Sie sich schwindlig?			
Haben Sie Schwierigkeiten beim Atmen?			
Fühlen Sie Ihren Herzschlag?			
Ist er schneller als gewöhnlich?			
Schitzen Sie?			
Ist Ihnen heiß?			
Oder kalt?			
Sind Ihre Handflächen feucht?			
Oder trocken?			
Oder kalt?			
Ist Ihre Haut empfindlich?			
Haben Sie "komische" Gefühle auf Ihrer Haut?			
Fühlen sich Ihre Hände und Füße schwer?			
Oder leicht?			
Haben Sie Druck auf Ihren Ohren?			
Ist Ihr Hörvermögen anders als normal?			
Ist Ihr Sehvermögen verschwommen?			
Haben Sie Schwierigkeiten, etwas zu fixieren?			
Sind Formen und Farben in irgendeiner Weise geändert?			
Stört Sie Licht?			
zittern Sie innerlich?			
Oder fühlen Sie sich gespannt?			
Oder ruhelos?			
Fühlen Sie sich schwach?			
Oder müde?			
Fühlen Sie sich desig?			
Fühlen Sie sich wie in einem Traum?			
Sind Sie ängstlich?			

5. Blutdruckverhalten

(vergleiche nachfolgende Tabellen)

Die Probanden waren wie bereits erwähnt gezwungen, während der ersten vier Stunden möglichst unbeweglich auf dem Rücken zu liegen, um die ungestörte EKG-Schreibung zu ermöglichen. Schon physiologischerweise müssen unter diesen Bedingungen die Blutdruckwerte eher hypoton sein. Besonders bei Kreislauf labilen und Hypotonikern wird dann aber auch vor allem der im Stehen gemessene Blutdruck niedrig zu erwarten sein, da den Probanden keine Zeit zur Kreislaufadaption gegeben wurde.

Blutdruckverhalten der einzelnen Probanden

a. Messung im Liegen

Vp I: Abnahme des systolischen, wie auch des diastolischen Blutdrucks, systolisch (max. 10 mmHg) etwas stärker als diastolisch (max. 5 mmHg), beginnend bereits bei 0,04 mg und annähernd gleichbleibend bis zur höchsten Dosierung. Hier fällt zusätzlich auf, daß beide Werte bei 0,15 mg im Mittel über denen bei 0,10 mg und 0,12 mg liegen.

Vp II: Geringfügige Abnahme des systolischen (5 mmHg) und auch diastolischen (5 mmHg) Blutdruckes, vor allem bei den beiden höchsten Dosierungen.

Vp III: Recht gleichmässige Erniedrigung sowohl des systolischen (10 mmHg), wie auch des diastolischen (10 mmHg) Drucks während der gesamten Versuchsperiode gegenüber dem Ausgangswert, wobei in den oberen Dosierungen noch eine deutliche Verstärkung dieser Tendenz zu verzeichnen ist, mit Ausnahme der höchsten Dosis von 0,15 mg, bei der sowohl

der systolische wie auch diastolische Wert im Mittel über dem bei 0,12 mg gemessenen liegt.

Vp IV: Deutliche Abnahme des systolischen Wertes (max. 20 mmHg), jedoch nicht kontinuierlich, sondern sehr stark schwankend. Die diastolische Erniedrigung beträgt maximal ca. 10 mmHg. Bei 0,15 mg deutlich niedrigster Wert, sowohl systolisch, wie auch diastolisch.

Zeit P.i.	Dosis (mg)											
	Voruntersuch.	0,01	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15			
10 min.	95 70	105 60	100 70	90 70	95 80	100 70	95 65	95 65	95 70			
30 min.	95 65	110 70	105 60	90 70	95 80	95 70	85 60	85 75	95 70			
1 h	95 65	105 80	110 60	95 75	90 75	85 60	85 65	90 60	95 65			
2 h	100 70	90 70	105 70	105 80	95 75	90 70	95 65	95 65	95 70			
3 h	100 65	105 75	95 70	95 70	95 60	100 80	95 65	95 70	100 75			
6 h	115 80	90 70	105 75	100 60	110 80	110 65	100 70	105 70	110 75			
10 h	110 75	120 70	110 80	105 75	105 85	100 50	110 70	100 60	115 80			

Name: Vp II, männl.
Position: liegend

Tabelle der Blutdruckmessungen

Org GB 94

5

Zeit P.i.	Dosis [mg]											
	Voruntersuch. syst. diast.	0,01 syst. diast.	0,02 syst. diast.	0,04 syst. diast.	0,06 syst. diast.	0,08 syst. diast.	0,10 syst. diast.	0,12 syst. diast.	0,15 syst. diast.			
10 min.	105	110	80	115	100	110	100	75	115	115	100	
	75		80	75		75		75		80		75
30 min.	100	110		105	100	100	105		100	100	95	
		80	80		75		75	70			65	70
1 h	95	105		105	100	105	105		100	100	100	
		70	80		75	70	80		70		65	65
2 h	95	105		105	95	100	95		110	105	110	
		75	70		75	70	70		80	60		60
3 h	90	105		90	105	105	105		95	105	100	
		70	40		80	70	70		60	70		75
6 h	105	105		95	105	110	120		125	100	95	
		80	70		70	70	70		80		65	60
10 h	95	110		125	110	100	115		115	95	95	
		70	75		55	70	65		75	70		70

Name: Vp III, weibl.
Position : liegend

Tabelle der Blutdruckmessungen

Org CB 94

Zeit p.i.	Voruntersuch. syst. diast.	Dosis (mg)											
		0,01		0,02		0,04		0,06		0,08		0,10	
		syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.
10 min.	105	95		90		95		95		90		95	
		70	65		55		60		55		65		75
30 min.	100	85		85		95		90		85		95	
		75	55		55		65		60		60		65
1 h	125	95		90		95		100		90		85	
		100	65		60		60		60		60		60
2 h	95	90		90		95		85		100		90	
		70	55		65		65		60		65		70
3 h	90	100		85		100		90		90		85	
		65	75		65		75		70		55		65
6 h	95	105		100		90		90		100		90	
		70	65		65		60		65		65		60
10 h	90	100		110		95		95		90		95	
		60	65		70		65		70		60		70

Name: Vp IV, weibl.
Position: liegend

Tabelle der Blutdruckmessungen

Org GB 94

Zeit p.i.	Dosis [mg]											
	Voruntersuch. syst. diast.	0,01 syst. diast.	0,02 syst. diast.	0,04 syst. diast.	0,06 syst. diast.	0,08 syst. diast.	0,10 syst. diast.	0,12 syst. diast.	0,15 syst. diast.			
10 min.	80 20	115 85	105 85	110 60	80 60	100 75	105 80	80 65	95 70			
30 min.	100 50	115 75	105 70	110 70	85 65	100 70	110 65	85 60	95 70			
1 h	85 40	105 75	95 75	105 70	90 60	100 75	95 70	85 65	80 65			
2 h	90 60	115 65	105 70	105 80	100 60	105 75	85 60	95 60	85 65			
3 h	95 70	105 60	110 70	120 80	100 0	115 80	95 65	80 0	95 50			
6 h	100 65	110 70	120 80	120 70	100 60	110 50	90 60	80 50	80 40			
10 h	100 70	105 65	115 70	115 70	110 80	100 60	105 75	95 60	100 70			

b. Messung im Stehen

- Vp I: Die Erniedrigung des systolischen Wertes beträgt max. 15 mmHg, dagegen ist eine Erhöhung des diastolischen Drucks um fast 10 mmHg zu bemerken. Auch hier wieder bei 0,15 mg höhere Werte sowohl systolisch, wie auch diastolisch, als bei 0,12 mg.
- Vp II: Hier fällt eine Erniedrigung des systolischen Blutdrucks um ca. 10 mmHg zwischen 1 Std. und 3 Std. p.i. recht einheitlich während des gesamten Versuchszeitraumes auf. Die diastolische Abnahme beträgt maximal 5 mmHg. Bei 0,15 mg sind beide Werte im Mittel fast die niedrigsten gemessenen.
- Vp III: Bei dieser Versuchsperson setzte die Abnahme des systolischen Blutdrucks kontinuierlich (max. 15 mmHg) bereits bei der Dosierung 0,02 mg ein, mit Ausnahme der Dosierungen 0,10 mg und 0,12 mg, wo wieder leicht höhere Werte im Mittel gemessen wurden. Diastolisch war vor allem in den ersten Stunden p.i. eine über den gesamten Versuchszeitraum gleichbleibende Abnahme (ca. 15 mmHg) gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen. Weiter fällt bei dieser Versuchsperson auf, daß mit steigender Dosierung die Zeitdauer der Erniedrigung des Blutdrucks länger anhält. Bei der höchsten Dosierung sind sowohl systolisch wie auch diastolisch niedrigere Werte als bei 0,12 mg gemessen worden.
- Vp IV: Nicht kontinuierliche Erniedrigung des systolischen Blutdrucks (max. 10 mmHg) mit entsprechendem Verhalten des diastolischen Druckes (max. 10 mmHg). Bei 0,15 mg wurden systolisch wie auch diastolisch im Mittel die niedrigsten Werte überhaupt gemessen.

Zeit o.i.	D o s i s (mg)													
	Voruntersuch. syst. diast.	0,01 syst. diast.	0,02 syst. diast.	0,04 syst. diast.	0,06 syst. diast.	0,08 syst. diast.	0,10 syst. diast.	0,12 syst. diast.	0,15 syst. diast.					
10 min.	95	115	105	105	115	105	110	110	95					
	80	90	85	80	85	80	85	80	75					
30 min.	95	115	100	100	100	100	100	110	90					
	80	85	85	80	85	80	70	80	80					
1 h	90	105	90	85	105	105	75	90	95					
	75	80	75	0	70	80	65	70	75					
2 h	70	95	90	90	100	90	95	105	100					
	55	80	70	70	80	75	75	65	70					
3 h	90	75	85	100	85	90	80	85	65					
	65	60	55	80	70	65	65	65	50					
6 h	95	75	105	105	100	100	115	100	95					
	80	55	70	75	75	70	80	60	70					
10 h	85	110	125	115	105	110	120	95	95					
	75	80	80	75	80	80	85	65	85					

Name: Vp III, weibl.
Position : stehend

Tabelle der Blutdruckmessungen

Org. GB 94

Zeit p.i.	Dosis (mg)											
	Voruntersuch.	0,01	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15			
	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.	syst. diast.
10 min.	125	100	85	85	90	85	105	100	85			
	95	75	60	60	60	60	70	70	70			
30 min.	130	95	80	100	85	80	100	95	80			
	100	65	60	75	65	60	75	65	65			
1 h	110	115	85	95	90	80	105	95	85			
	90	80	60	60	60	60	70	75	65			
2 h	95	100	85	80	90	95	95	95	85			
	70	60	65	60	60	70	70	70	65			
3 h	95	90	85	85	90	105	105	90	85			
	70	75	60	70	65	75	80	65	65			
6 h	100	110	105	85	85	90	90	90	80			
	75	65	80	60	60	75	65	65	60			
10 h	105	100	120	85	90	95	95	100	85			
	70	65	80	65	65	80	70	75	65			

Zeit p.i.	Voruntersuch. syst. diast.	Dosis [mg]											
		0,01		0,02		0,04		0,06		0,08		0,10	
		syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.
10 min.	90			110		105		100					
		60		80		80		60		75		115	
30 min.	100			110		125		100		80		120	
		60		75		80		70				80	
1 h	115			85		105		95		85		110	
		65		75		80		60		80		65	
2 h	110			100		120		95		90		105	
		70		80		80		70		80		70	
3 h	105			95		100		95		105		80	
		75		70		75		80		80		65	
6 h	110			105		120		105		110		110	
		75		75		75		65		0		80	
10 h	115			105		110		110		120		100	
		70		75		85		90		80		75	
												105	
												65	

6. EKG

Die Begutachtung aller mit 50 mm/sec. geschriebenen EKG von allen vier Versuchspersonen erfolgte durch denselben Arzt. Ebenfalls wurde die Messung der PQ-Zeit, der Breite des QRS-Komplexes, sowie der QT-Dauer immer von derselben, in der Auswertung von EKG-Kurven sehr erfahrenen MTA durchgeführt.

Da kein Trendschreiber zur Verfügung stand, wurde die Frequenz aller EKG, der mit 50 mm/sec. und der mit 5 mm/sec. geschriebenen, mit Hilfe eines EKG-Lineals berechnet. Der Zeitpunkt zwischen zwei Berechnungen entsprach einer Blattbreite, das bedeutet, daß bei einer Papiervorschub-Geschwindigkeit von 5 mm/sec. pro 42 Sekunden eine Messung erfolgte.

a. Frequenz

Bei allen vier Probanden, vor allem mit zunehmender Dosishöhe, ist die Herzfrequenz in den ersten zwei Stunden niedriger als in der 3. - 4. Stunde, was aber vermutlich lediglich durch den stärker sedierenden Effekt und damit durch die größere Schlaftiefe zu erklären ist.

Bei drei der vier Versuchspersonen war ein gelegentliches Auftreten von salvenartigen Sinustachycardien zu verzeichnen, die wiederum bei zwei von den Dreien nur von sehr kurzer Dauer waren und meist nicht einmal eine Minute anhielten. Bei dem dritten Probanden traten sie dagegen häufiger auf und waren auch jeweils von wenigen Minuten Dauer.

b. Respiratorische Arrhythmie

Bei allen vier Probanden fällt auf, daß eine respiratorische Arrhythmie ca. in den ersten zwei Stunden wesentlich deutlicher zum Ausdruck kommt. In der folgenden Überwachungszeit nur mehr gelegentliches Auftreten. Zwei der vier Probanden bieten in der genannten Zeit

eine sehr starke Ausprägung dieses Befundes.

c. PQ-Zeit

Bei einem Probanden trat nur vorübergehend und sehr kurzdauernd ein AV-Block 1. Grades, bei einem zweiten, ebenfalls nur sehr kurzzeitig, ein partieller AV-Block 2. Grades inkonstant auf, d.h. ohne erkennbare Abhängigkeit von der Dosishöhe oder dem Zeitintervall nach Injektion, wobei die PQ-Zeit bei dem Probanden mit AV-Block 1. Grades insgesamt etwas wechselnd war.

d. QT-Dauer

Lediglich bei einem Probanden kam es, hier allerdings häufiger, zu einer QT-Verlängerung. Diese Verlängerung war jedoch nicht konstant bei allen Dosierungen und über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

e. ST-Strecke

Bei zwei Probanden war eine minimal höher verlaufende ST-Strecke in II, III, aVL, aVF und V_3 bis V_6 im Sinne einer angedeuteten Konvexität zu beobachten. Aber auch hier lediglich ein so diskreter Befund, daß dem noch keine pathologische Bedeutung beizumessen ist. (Bei der Auswertung eines Routine-EKG würde man diese Veränderungen sicher nicht bewerten). Außerdem trat dieser Befund nicht absolut konstant in zeitlichem Abstand zum Injektionszeitpunkt und bei jeder Dosierung auf, wenn auch eine relative Häufung und Konstanz des Befundes zu verzeichnen war.

f. T-Welle

Bei allen vier Probanden kommt es zu Abflachungen der T-Welle wechselnden Ausmaßes und unterschiedlicher Lokalisation im EKG. Die Veränderungen sind zwar

in ihrem Auftreten sehr konstant, bei dem jeweiligen Probanden jeweils im gleichen Bezirk und auch mit einer deutlichen Tagesschwankung im Sinne eines Auftretens nach Injektion und Besserung gegen Ende des Überwachungszeitraumes. Insgesamt sind sie jedoch so diskret, daß eine sicher pathologische Bedeutung diesen Veränderungen nicht bemessen werden kann und somit die Substanzabhängigkeit der Veränderungen nicht mit Sicherheit angenommen werden kann. Gleichwohl bedarf dieser Befund einer Überprüfung bei einer größer angelegten Studie.

g. Rhythmusstörungen

Bei zwei der vier Probanden traten sowohl supraventriculäre, wie auch ventriculäre Extrasystolen auf. Bei den supraventriculären Extrasystolen handelt es sich um vorzeitig einfallende meist vereinzelt, teilweise aber auch salvenartig auftretende ES mit nachfolgender Pause, insgesamt jedoch nur sehr selten auftretend. Ein Proband bot lediglich drei ventriculäre Extrasystolen während des gesamten Überwachungszeitraumes. Bei einem zweiten traten jedoch linksschenkelblockartige monotone Extrasystolen regelmässig auf. Die Zahl pro Untersuchungstag schwankte zwischen 10 und 33 Extrasystolen (Voruntersuchung: 12 (4) ES, 0,01 mg: 17 (1) ES, 0,02 mg: 29 (2) ES, 0,04 mg: 33 (2) ES, 0,06 mg: 23 (5) ES, 0,08 mg: 23 (6) ES, 0,10 mg: 14 (7) ES, 0,12 mg: 10 (5) ES, 0,15 mg: 32 (13) ES). Die Zahlenangaben in den Klammern geben die Anzahl an Extrasystolen wieder, die während des Injektionszeitraumes von fünf Minuten und der anschließenden 15 Minuten, also während der ersten zwanzig Minuten von Beginn der Injektion an, aufgetreten sind. Hierbei fällt auf, daß bei den drei höchsten Dosierungen (0,10 mg, 0,12 mg, 0,15 mg) im Verhältnis zur Gesamtzahl in diesen ersten zwanzig Minuten eine relativ sehr hohe Anzahl an ES zu verzeichnen war. Bei den niedrigeren Dosierungen dagegen ist das Auftreten der

Extrasystolie gleichmäßig über den ganzen Tag verteilt mit einer Ausnahme bei 0,04 mg. An diesem Versuchstag kam es zu einer deutlichen Häufung dieser monotopen, linksschenkelblockartigen ES im Verlauf einer ca. 3 h p.i. aufgetretenen kurzdauernden Tachycardie und unmittelbar im Anschluß daran. Eine eindeutige Aussage, ob dieses Auftreten jedoch als Substanz-bedingt anzusehen ist, kann nicht mit Sicherheit gemacht werden, da die eigentliche Voruntersuchung, also die Untersuchung unter den gleichen Versuchsbedingungen, jedoch lediglich unter Injektion von 5 ml einer 5%igen Glucoselösung ohne Prüfsubstanz, bei diesem Probanden im Anschluß an den gesamten Untersuchungszeitraum durchgeführt wurde und zwar im Abstand von 48 Stunden nach der letzten Dosierung von 0,15 mg. Erst aufgrund dieses Probanden wurde der Voruntersuchungstag eingeführt, dann aber bei den restlichen Versuchspersonen vor Beginn der Exposition mit der ersten Dosierung von 0,01 mg.

Ein Substanzeinfluß ist hier nicht ganz von der Hand zu weisen, da dieser Proband insgesamt am empfindlichsten bei allen beobachteten Veränderungen reagierte, auch spricht hierfür die Häufigkeit bei der höchsten Dosierung während der ersten Phase nach Injektion, wobei die 0,15 mg noch nicht als sehr hohe Dosierung angesehen werden. Gegen eine Substanzabhängigkeit spricht die insgesamt sehr niedrige Zahl an Extrasystolen in Relation zur Länge des Untersuchungszeitraumes.

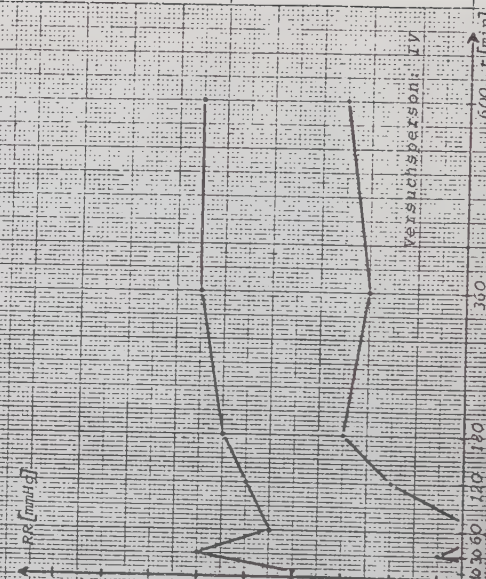
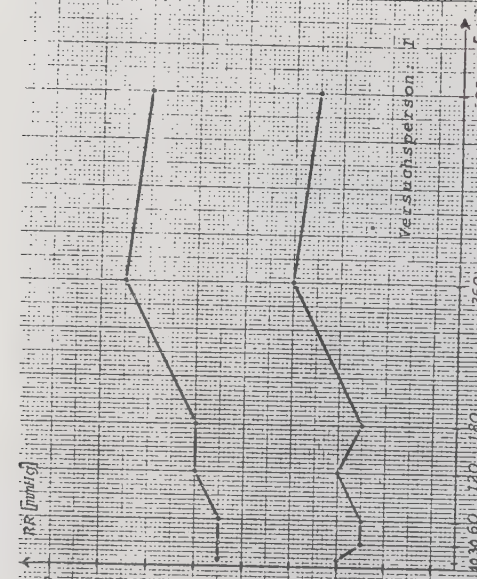
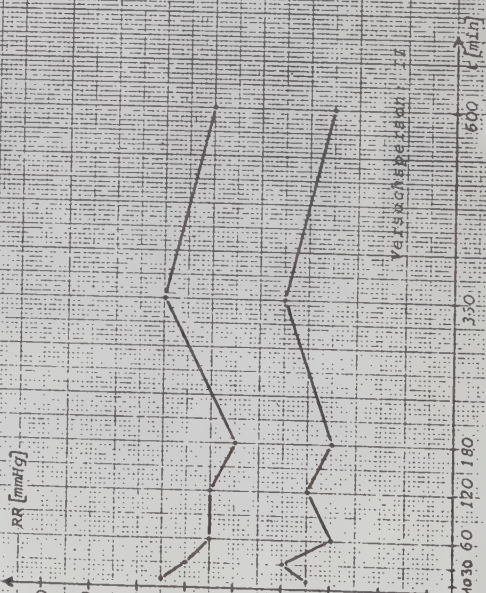
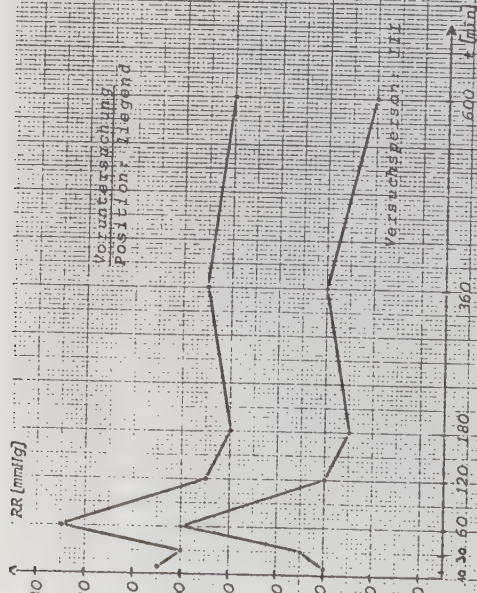
Zusätzlich konnte bei allen vier Probanden ein sinuauriculärer Block 2. Grades relativ häufig beobachtet werden, -oft scheinbar beim Übergang der schnellen respiratorischen Phasen in die langsame. Bei der

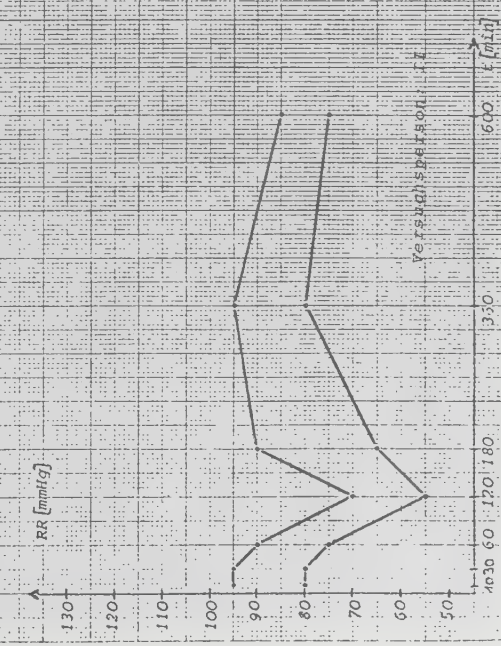
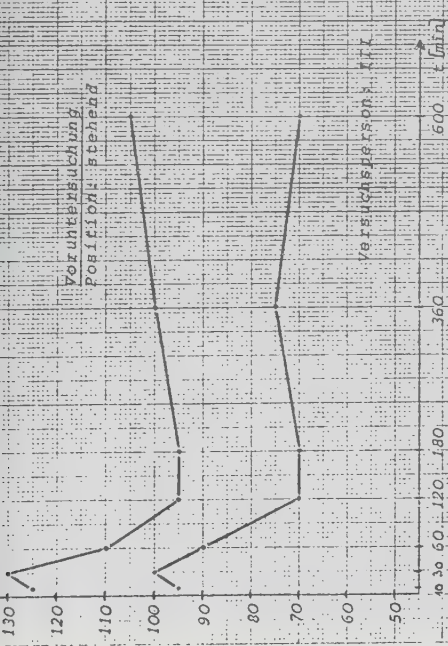
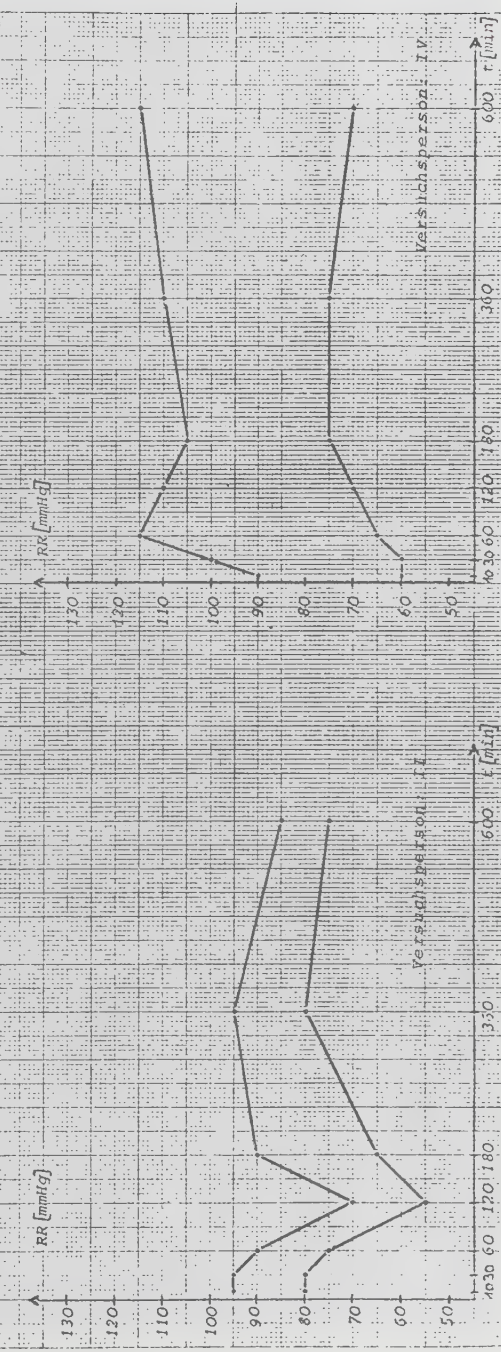
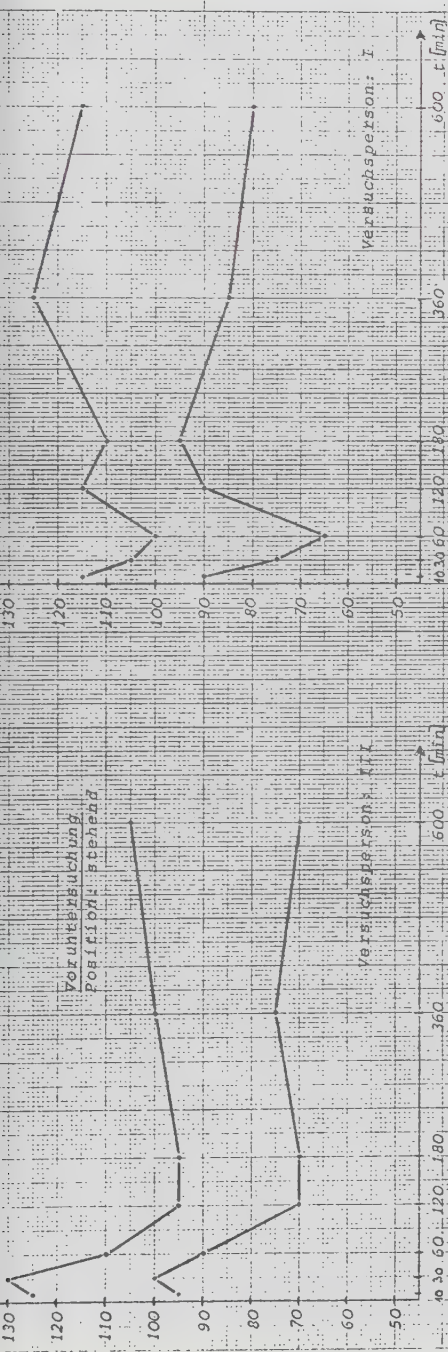
relativen Häufigkeit nach einer etwas schnelleren Frequenz möglicherweise als Ermüdungszeichen im Sinus oder sinu-auriculären Strang zu werten. Sehr vereinzelt trat auch bei allen vier Probanden eine totale Blockierung des Kammerkomplexes bei vorhandenem Vorhof (2:1) auf.

7. Begleiterscheinungen

Zwei Probanden klagten im Verlauf der Untersuchungen über Diarrhoe. In dem einen Fall war die Symptomatik weniger ausgeprägt, in dem anderen doch schon recht deutlich. Bei beiden traten die Erscheinungen bei 0,08 mg respektive 0,10 mg auf. Ohne irgendeine spezifische Therapie trat jedoch im weiteren Versuchsablauf wieder eine Besserung der Symptomatik ein.

Über die Appetitsteigerung wurde bereits an anderer Stelle berichtet (s. Abschnitt Abrahamson'scher Fragebogen).





Versuchsperson: 3, männl.
Position: liegend

RR [mmHg]

RR [mmHg]

Dosis: 0,01 mg

Dosis: 0,02 mg

t [min]

t [min]

RR [mmHg]

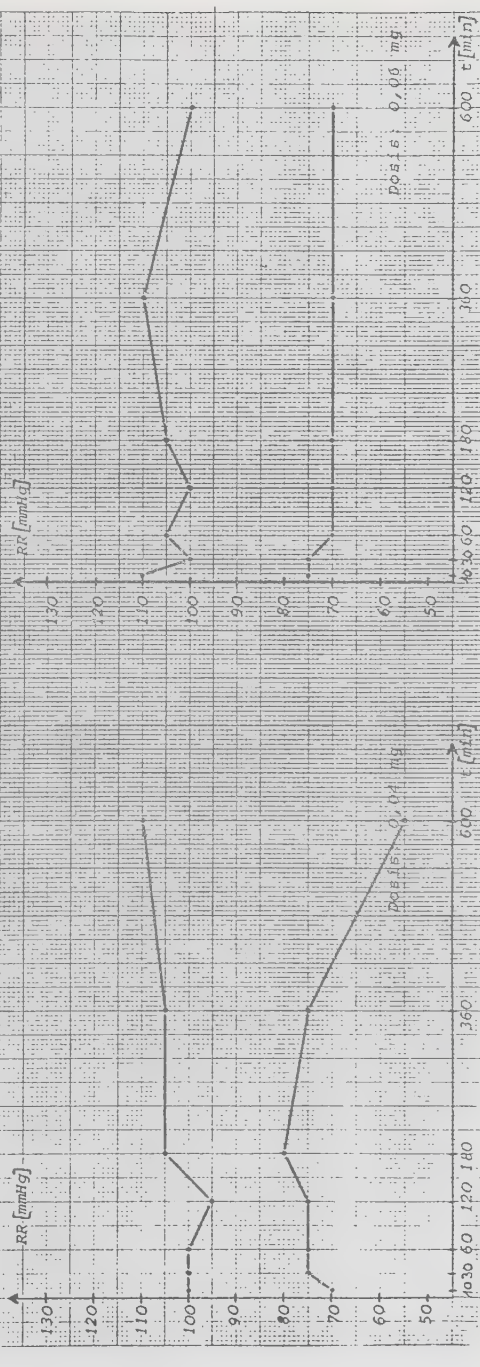
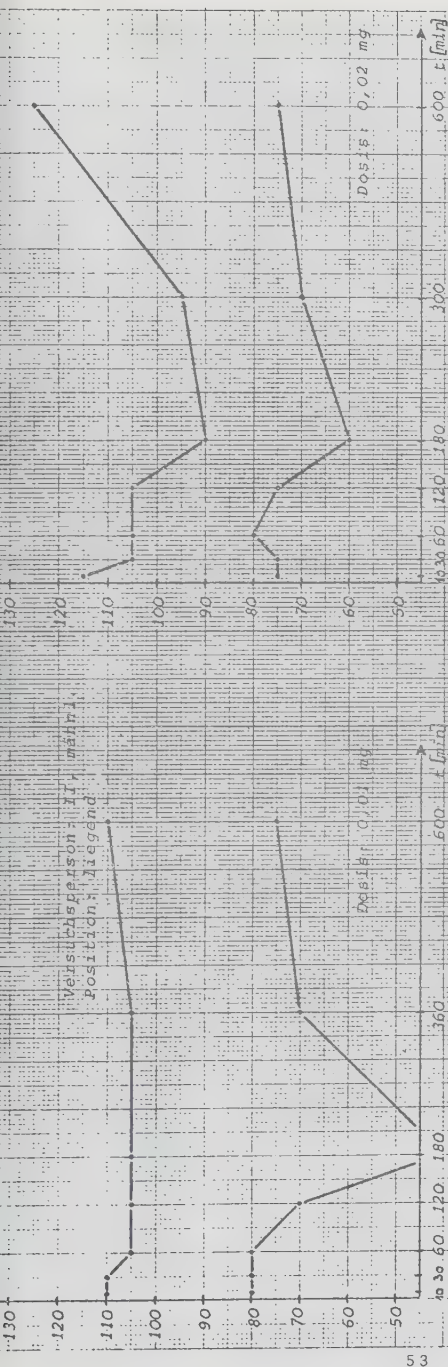
RR [mmHg]

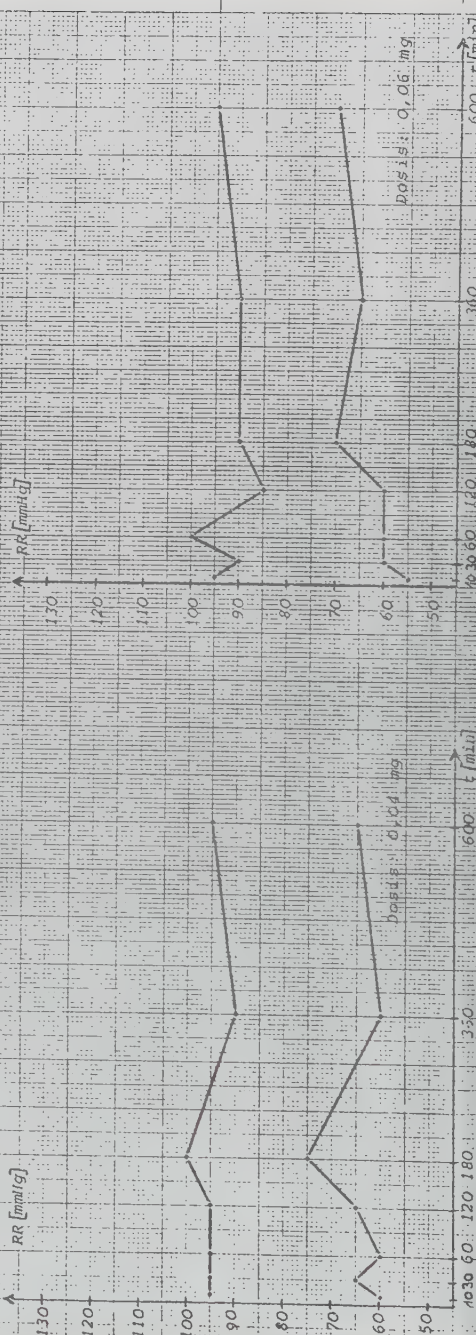
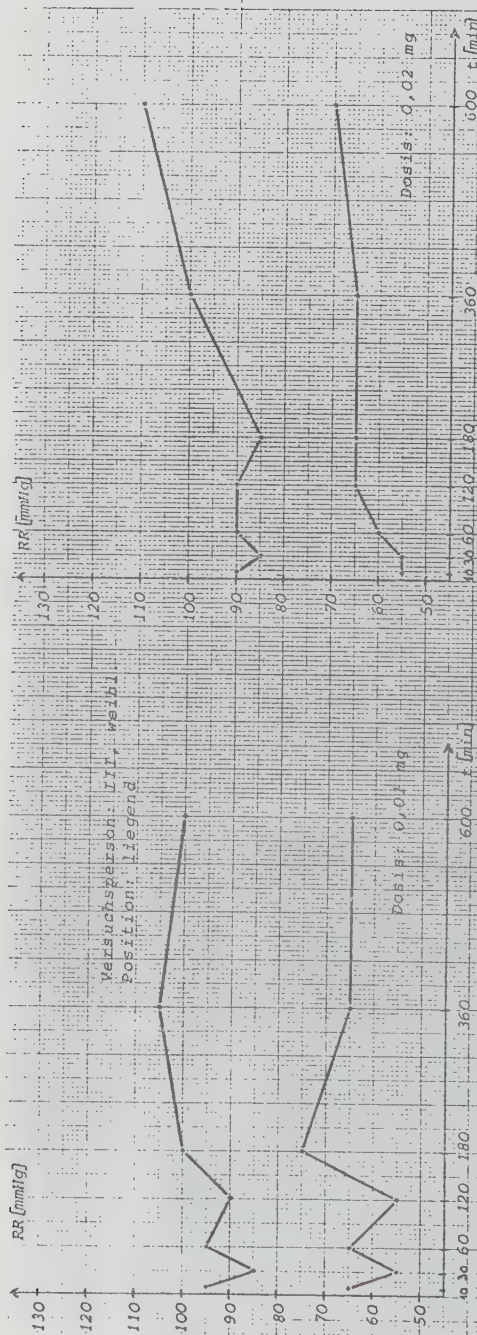
Dosis: 0,04 mg

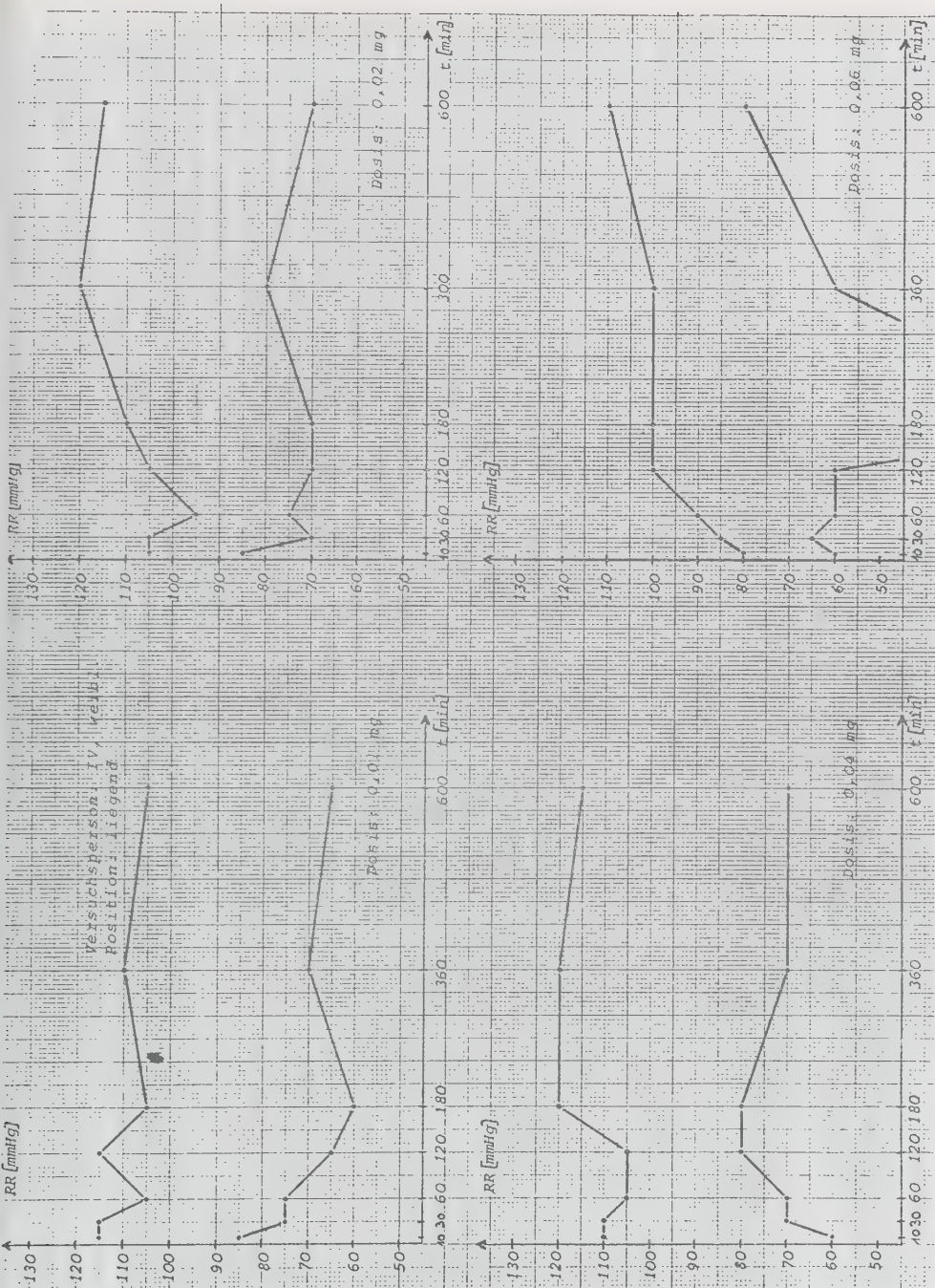
Dosis: 0,06 mg

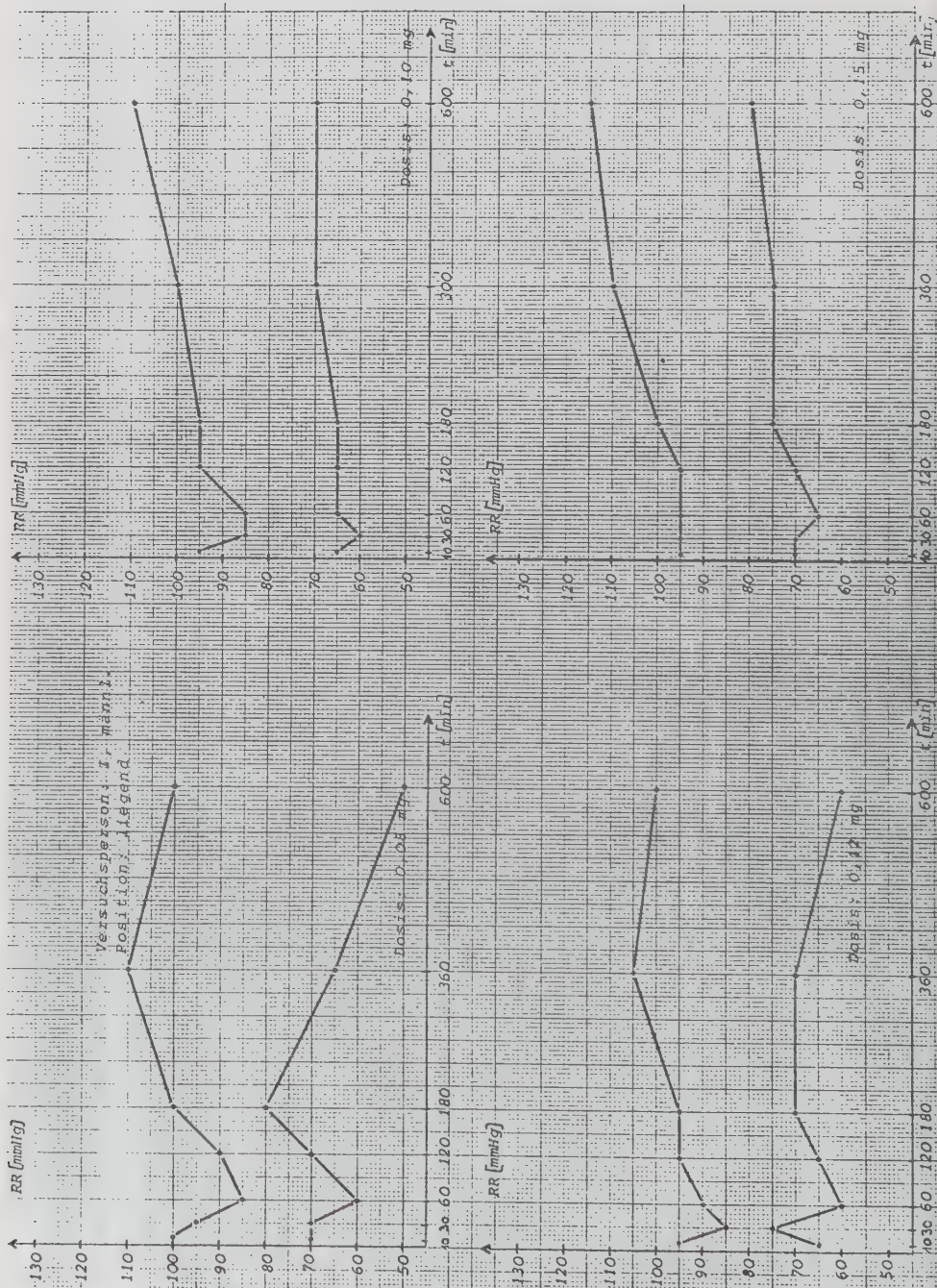
t [min]

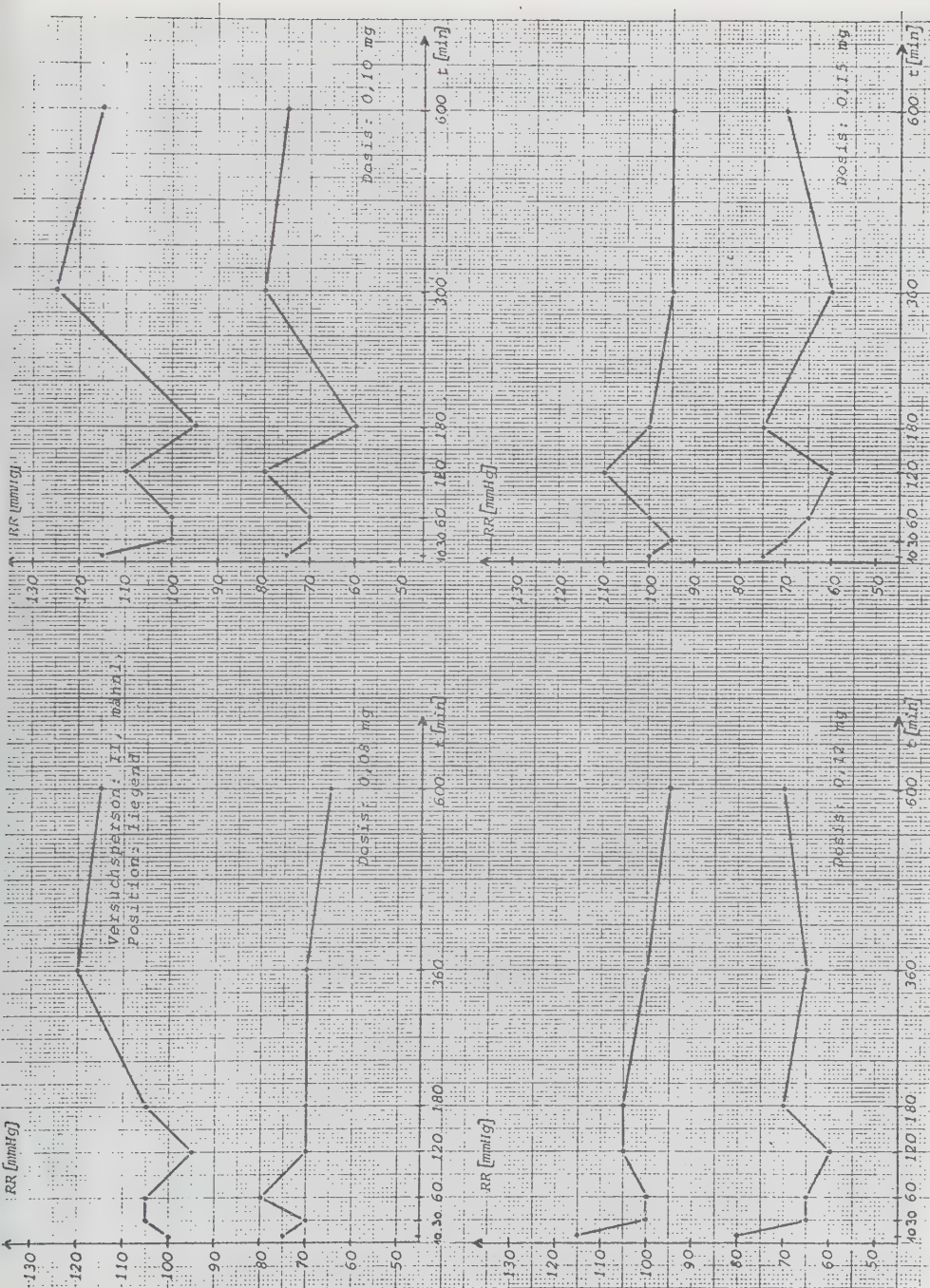
t [min]



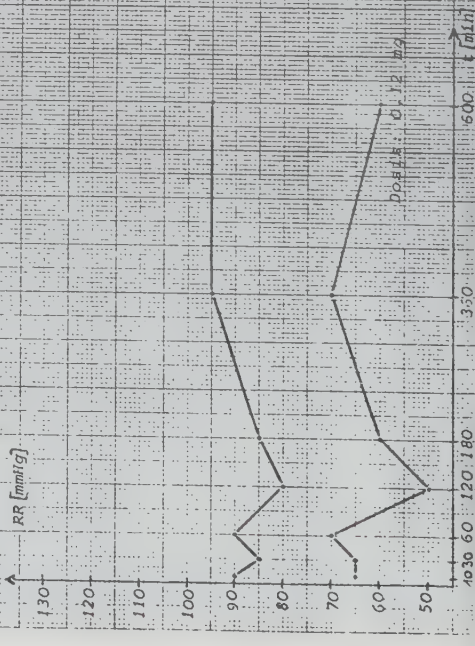
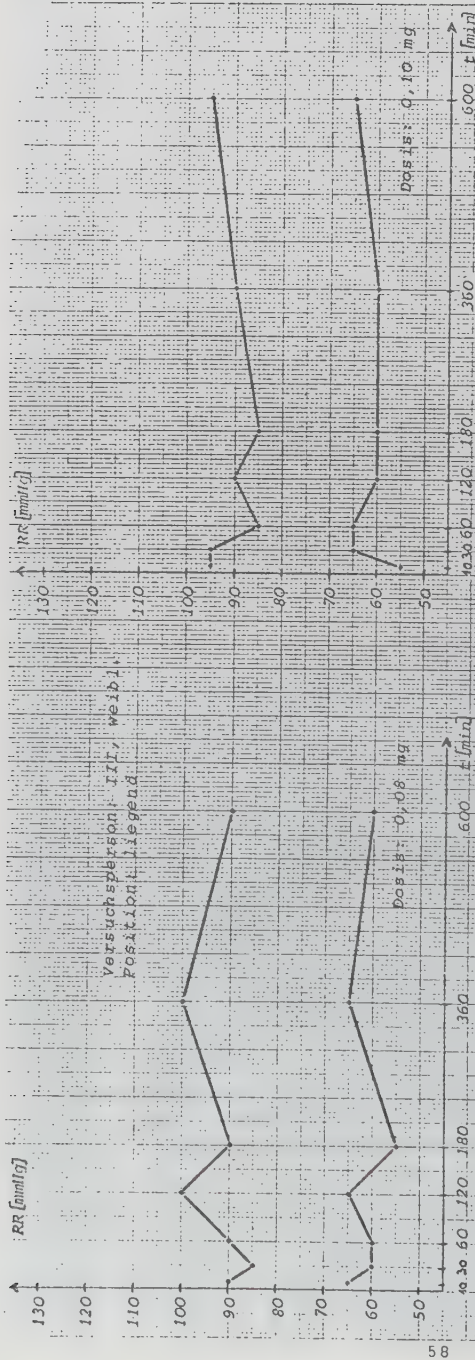


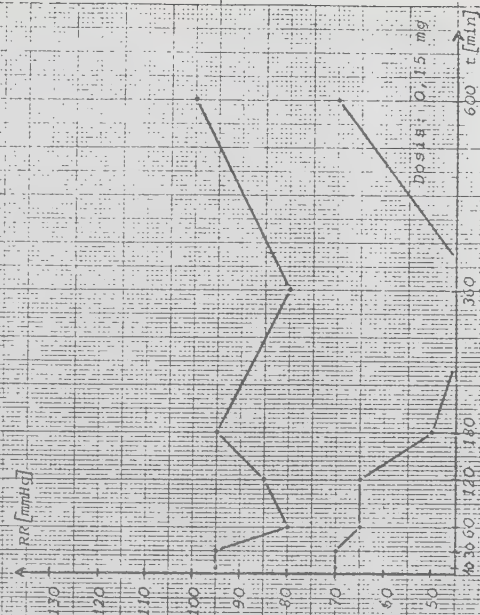
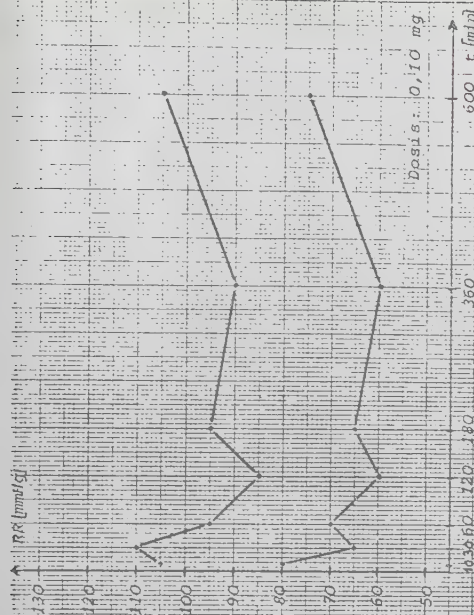
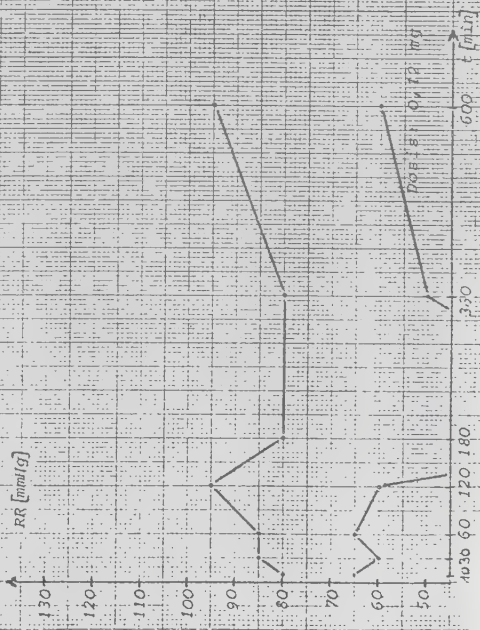
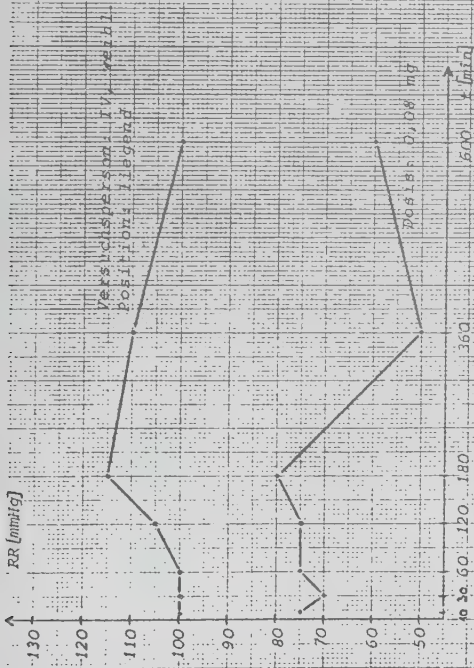


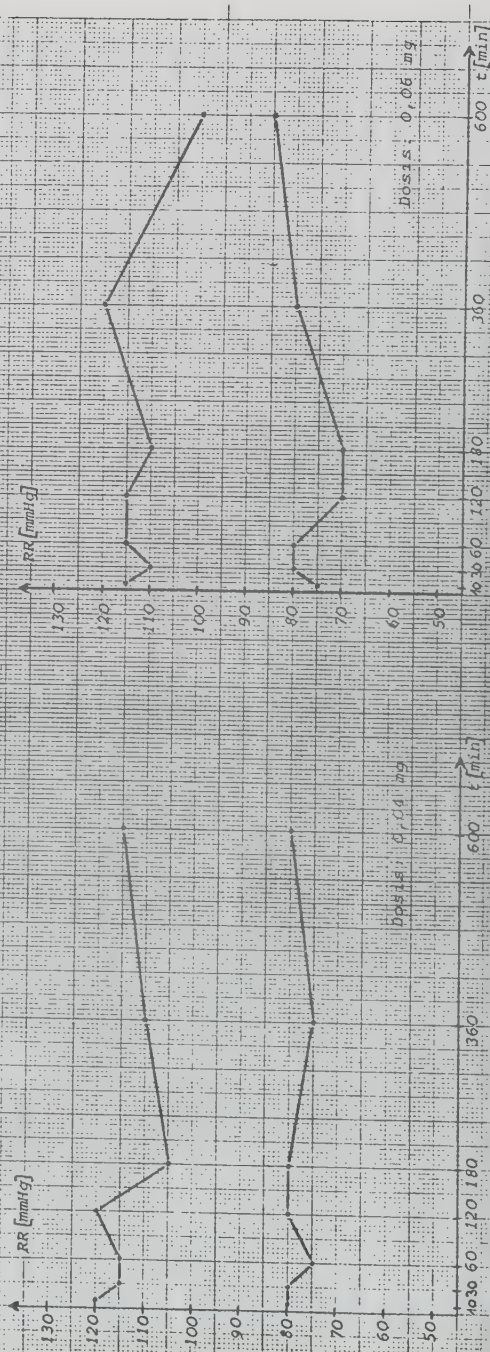
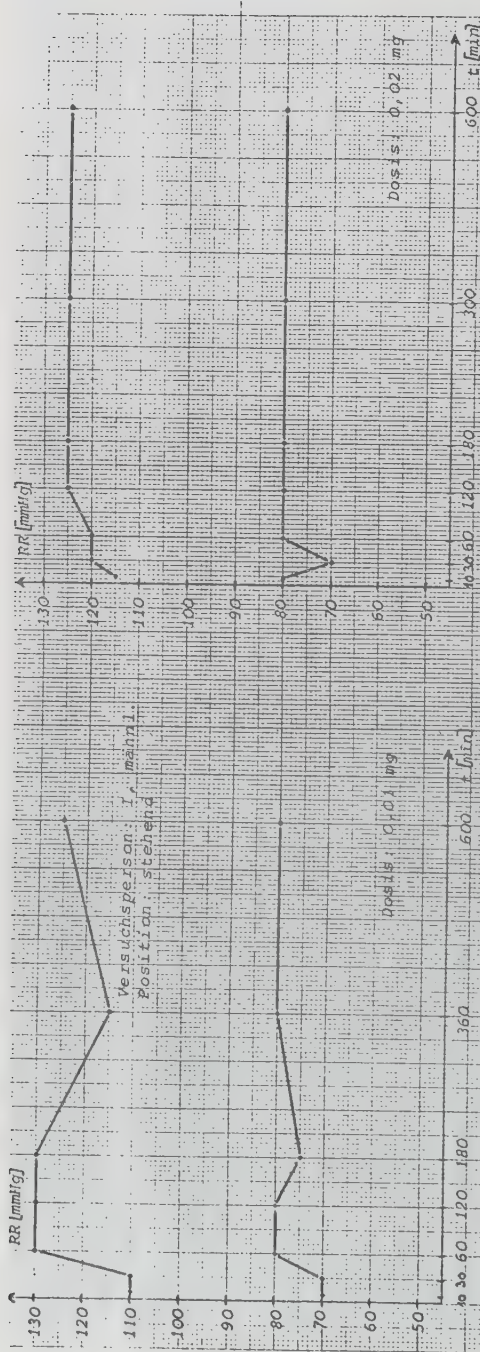


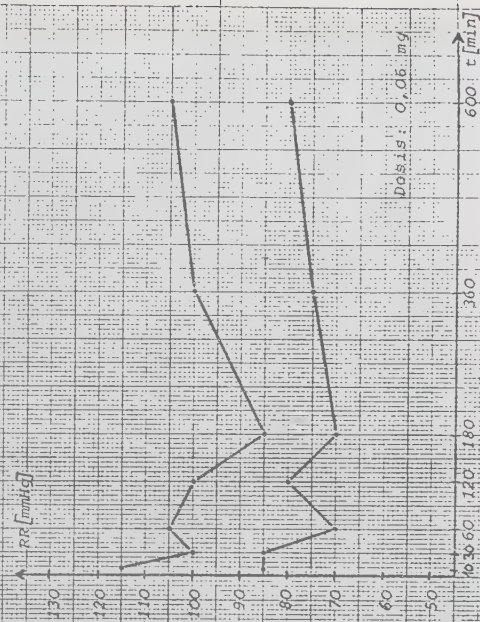
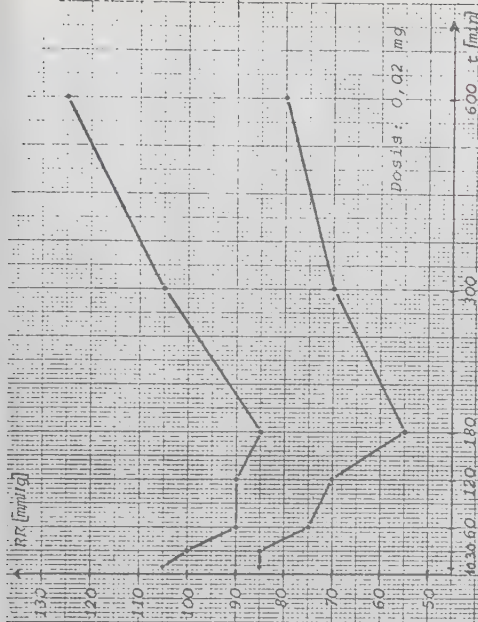
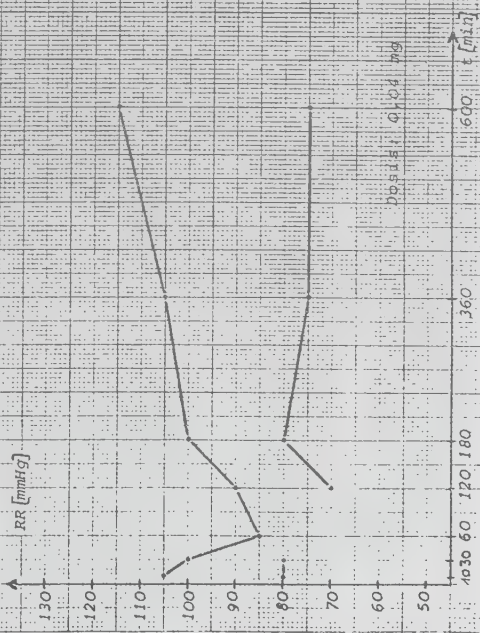
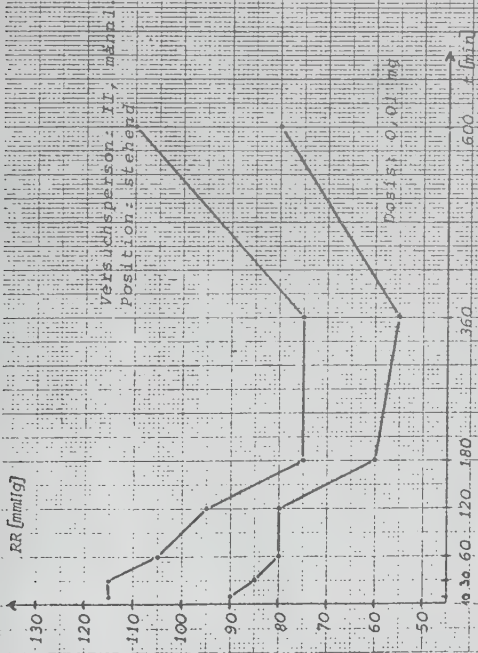


Versuchsperson: fr., weibl.
Position: liegend







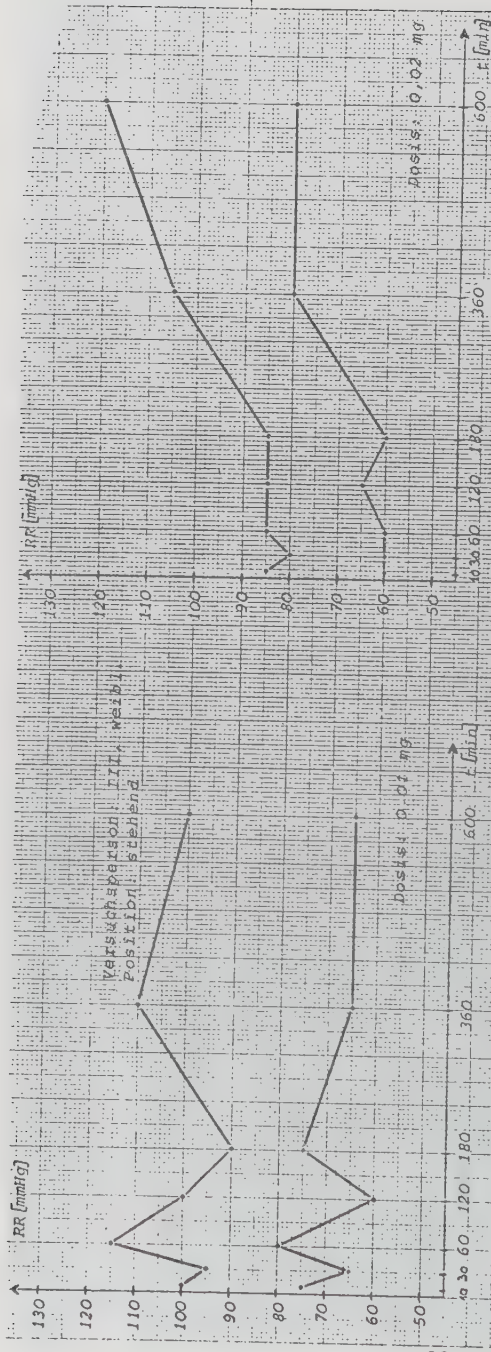


RR [min⁻¹g]

Versuchsperson: III, weiblich
Position: stehend

Dosis: 0,02 mg

Dosis: 0,02 mg

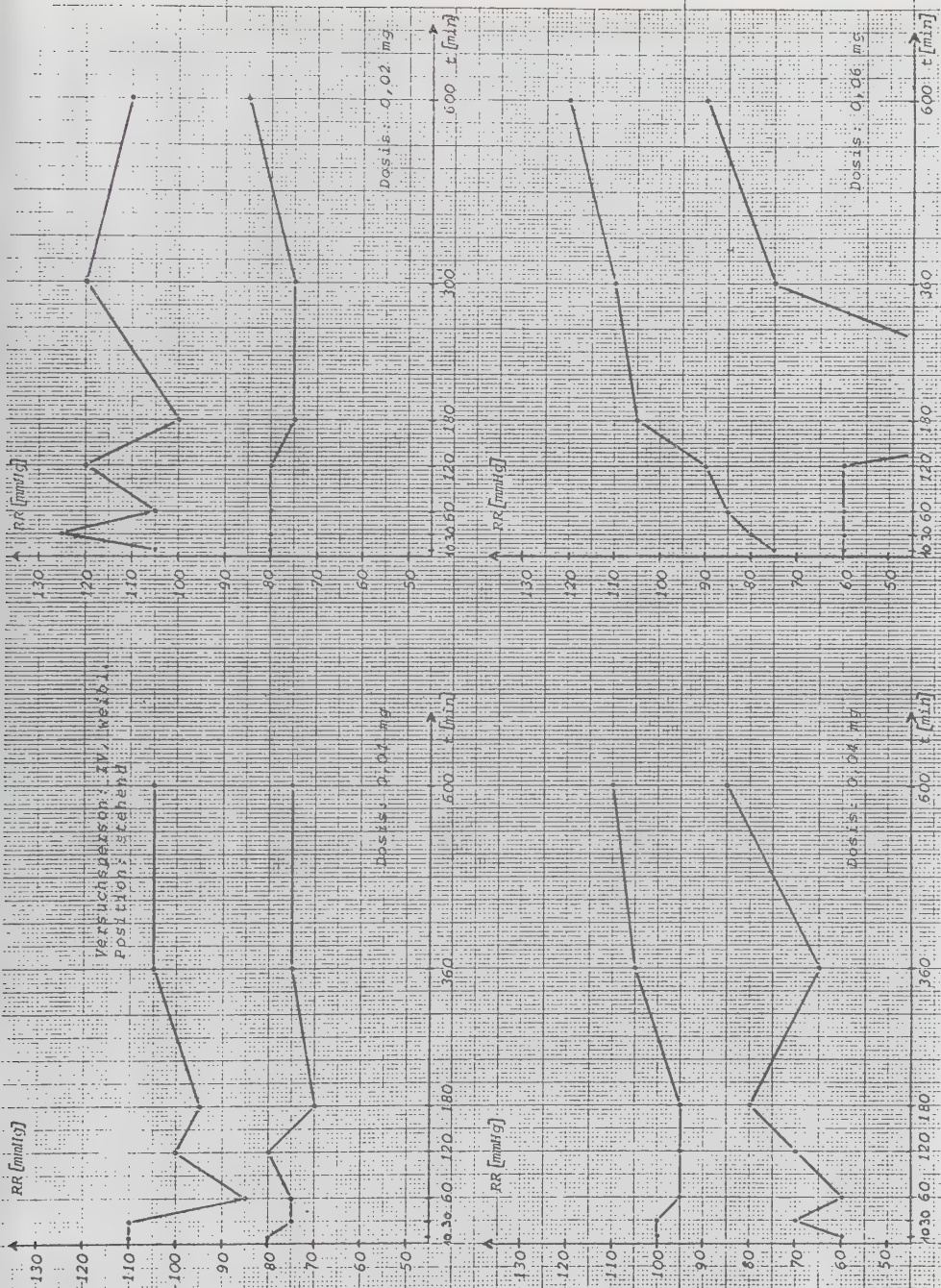


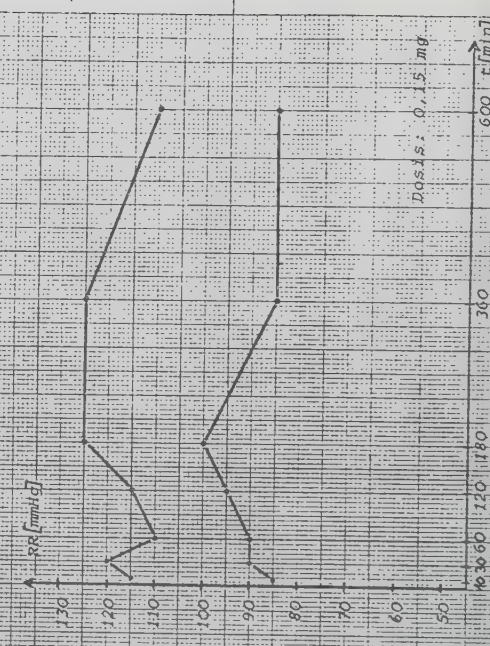
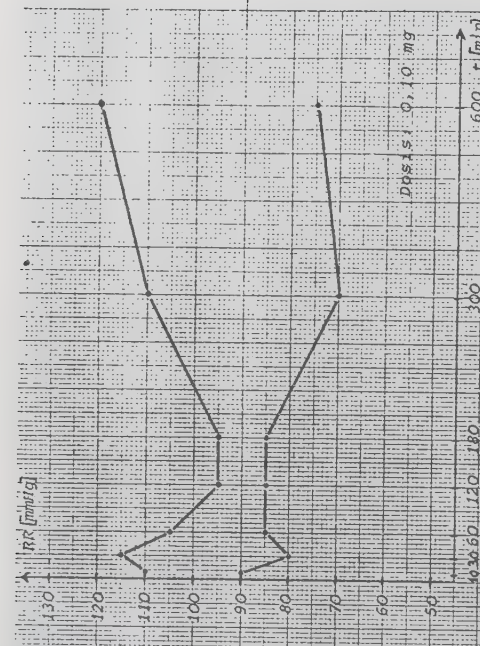
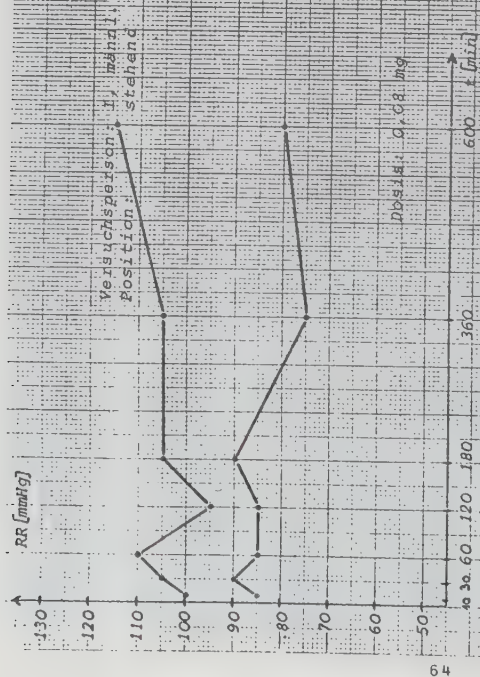
RR [min⁻¹g]

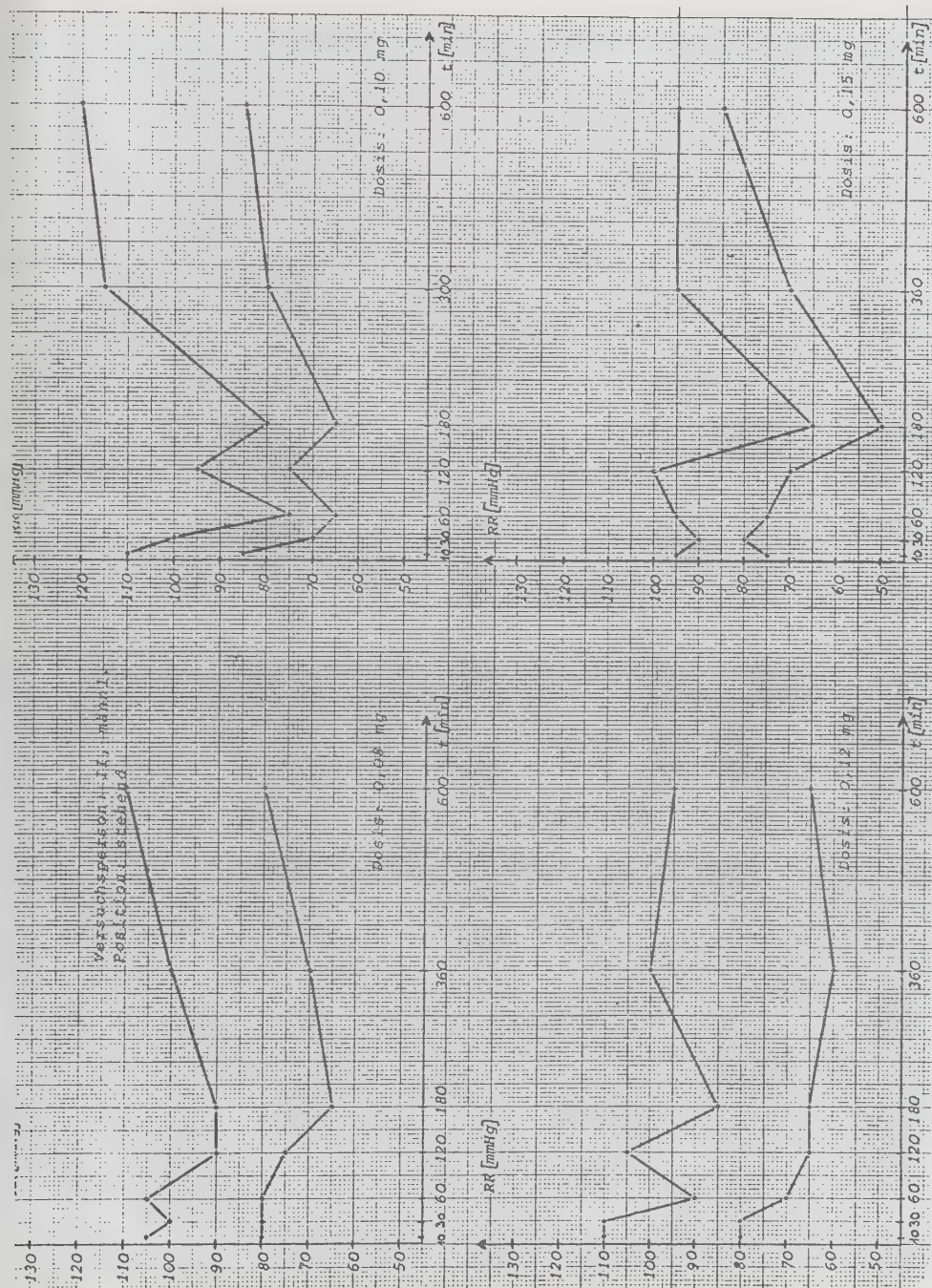
Dosis: 0,04 mg

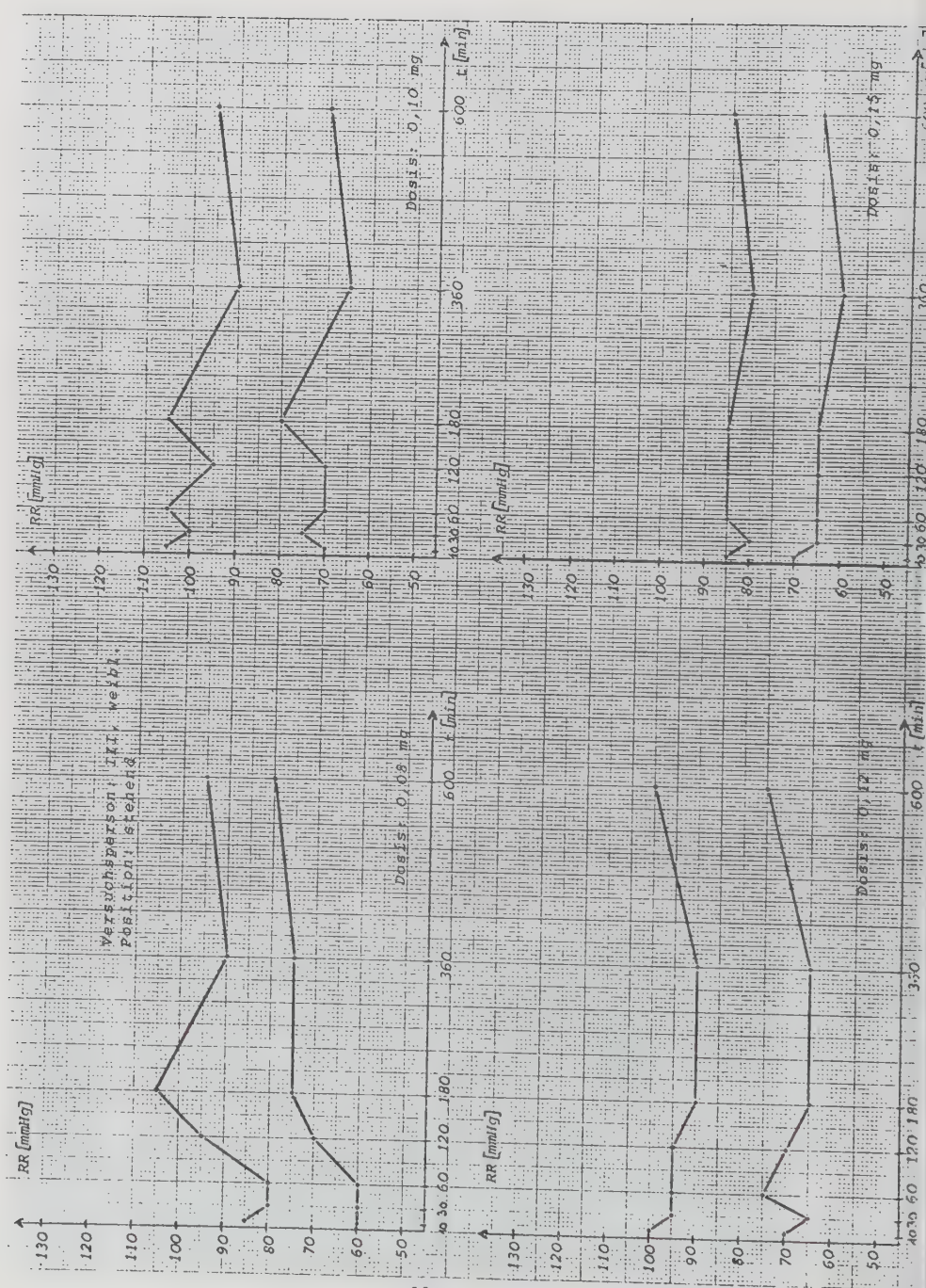
Dosis: 0,04 mg

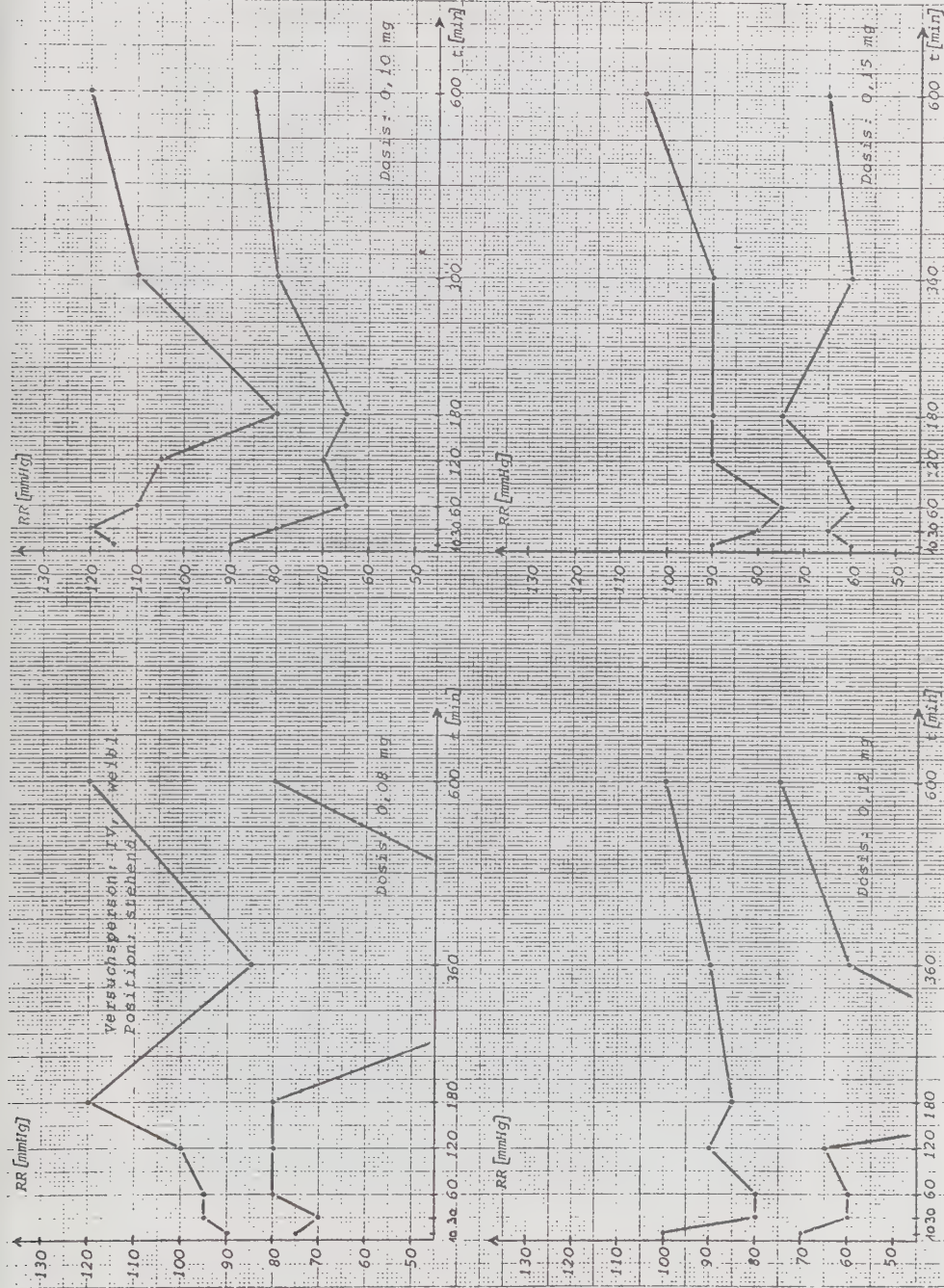












DISKUSSION

DER UNTERSUCHUNGEN

Zur Beurteilung der möglichen Wertigkeit von Untersuchungsergebnissen, wie sie durch die vorliegende Arbeit gewonnen wurden, seien einige Vorbemerkungen gemacht.

Im Gegensatz zum deutschen Begriff der Nebenwirkungen eines Arzneimittels wird im Englischen zwischen "side effects" und "adverse reactions" unterschieden (85). Unter dem ersten Begriff werden die eigentlichen Nebenwirkungen eines Arzneimittels verstanden - in dem Sinne, wie es Kuschinsky formuliert hat, daß bei Substanzen ohne Nebenwirkungen der dringende Verdacht besteht, daß sie auch keine Hauptwirkungen besitzen (84) - und unter dem zweiten werden die unerwarteten, ungünstigen, schädigenden Reaktionen (z.B. Unverträglichkeit, Allergie, Idiosynkrasie) verstanden. In diesem Sinne sollte bei der Bewertung etwaiger Nebenwirkungen eines Präparates die Indikation, die zur Gabe des Präparates führt, maßgeblichen Anteil haben.

Ein weiteres Problem in der Bewertung der Untersuchungsergebnisse ergibt sich aus der Anlage der Studie. Ein Teil der Ergebnisse beruht auf den subjektiven Empfindungen der Versuchspersonen, die darüber Auskunft geben, wie sie sich fühlen, was sie empfinden, ob es ihnen im Vergleich zu dem Zeitraum vor der Untersuchung besser oder schlechter geht. In der notwendigen Beurteilung dieser bereits subjektiven Angaben durch den Untersucher liegt nun eine doppelte Täuschungsmöglichkeit, die psychische und psychologischen Faktoren, welche die Einwirkungen eines Medikamentes modifizieren oder verschleiern können (24).

Bei der Beurteilung der Laborwerte mit den vorliegenden Angaben aus den Untersuchungen von Itil (37, 39) am Menschen in oraler Applikationsform findet sich eine Übereinstimmung im Hinblick auf die Häematologie,- es wurden keinerlei Veränderungen gefunden. Die ebenfalls von Itil (37,38) bei wenigen Patienten festgestellte anfängliche Erhöhung der Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (SGOT), die sich später wieder normalisiert hatte und der gleichlaufende Befund, den van Nellestijn bei intravenösen Toxizitätsstudien an Hunden (58) erhoben hatte, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, die SGOT lag bei allen vier Versuchspersonen bei den drei durchgeführten Kontrollen im Normbereich. Möglicherweise war das Zeitintervall zwischen der 1. und 2. Blutentnahme zu groß gewählt, so daß ein möglicher zwischenzeitlicher Anstieg nicht erfaßt wurde. Das oben Gesagte gilt analog für die Serum-Pyruvat-Oxalat-Transaminase (SGPT).

Andererseits geben aber auch einige andere Autoren (8,17,19,21,81) an, es sei zu keinen laborchemischen Veränderungen gekommen.

Van Nellestijn hatte in der bereits erwähnten intravenösen Studie an Hunden (58) und auch bei der intravenösen Toxizitätsstudie an Ratten (57) alle Untersuchungen im Normbereich gefunden. Aus den Tabellen seiner Arbeit geht hervor, daß lediglich bei einem Hund bei einer Untersuchung Eiweiß schwach positiv war. Die in der hier vorliegenden Untersuchung bei drei Probanden bei der Kontrolle nach der 4. Dosierung gefundene Spur Eiweiß im Urin ist ein Befund, der nicht überbewertet werden sollte, jedoch einer Überprüfung in zukünftigen Untersuchungen bedarf. Vermutlich handelt es sich lediglich um eine zufällige Koinzidenz oder aber um einen labor-technischen

Fehler, da in der letzten Kontrolle derartige Veränderungen nicht mehr gefunden wurden.

Die Wirkung der Substanz auf die Gefäßwand einheitlich bei allen vier Versuchspersonen trotz äußerst langsamer Injektion und Auswahl relativ großlumiger Venen in Form des Auftretens einer Thrombophlebitis, stellt eine Bestätigung der in den Tierversuchen an Hund und Ratte erstellten Befunde dar (57,58). Diese Begleiterscheinung bedeutet für die mögliche Anwendung in der Klinik einerseits eine deutliche Beeinträchtigung und mögliche Ursache von Komplikationen, andererseits wird vermutlich die intravenöse Applikationsform gegenüber der oralen weitestgehend in den Hintergrund treten, so daß diesem Befund keine so große Wertigkeit zukommt.

Die Aussagefähigkeit der von den Versuchspersonen im Selbst- und Fremdbeurteilungsbogen gemachten Angaben war durch die Versuchsanordnung bereits stark eingeschränkt. Einerseits bot sich den Probanden keine Möglichkeit, selber einen Anhalt beispielsweise über die "Veränderungen ihrer Fähigkeiten sich zu konzentrieren, zu orientieren, Entscheidungen zu treffen" und ihrer "Gedächtnisleistungen zu gewinnen, andererseits wurden diese Parameter aber auch nicht durch das Versuchsprogramm ausgelotet.

Von der Thematik her, der klinischen Vorprüfung eines tetrazyklischen Antidepressivum an wenigen Freiwilligen, konnte diese Fragestellung aber auch nur am Rande mit-erfaßt werden, sie ist nicht eigentlicher Gegenstand dieser Untersuchung.

Betrachtet man mit dieser Einschränkung die in der Rubrik "Stimmung" und "Änderung der Gefühle" gemachten Angaben, so ergibt sich hier trotzdem eine gute Überein-

stimmung mit den von Höfner und Wottawa in einer Langzeituntersuchung (30) gefundenen Ergebnissen, wobei auch in dieser Studie, wie in viel höherem Maße in der vorliegenden, keine Aussage über eine statistische Relevanz gemacht werden konnte. Die von den Versuchspersonen genannten Charakteristika ihrer Stimmung lassen sich vielleicht unter dem Oberbegriff einer größeren Ausgleichenheit oder inneren Distanziertheit gegenüber der Umwelt zusammenfassen.

Da aber in der oben angegebenen Arbeit (30) für die Konzentrationsleistung eine statistisch signifikante Beeinträchtigung durch die Prüfsubstanz festgestellt wurde, erhalten die Angaben der Versuchspersonen über einen gewissen Rückgang der Konzentrationsfähigkeit mehr Gewicht, da dieser Befund eine Bestätigung eines gesicherten Ergebnisses bei oraler Verabreichung darstellt.

Demgegenüber tritt wohl die von Chafik und Fell getroffene Feststellung, daß die Konzentrationsfähigkeit unverändert sei, in den Hintergrund, da es sich dabei ebenfalls lediglich um eine Selbstbeurteilung, nicht aber um eine gesicherte Untersuchung handelt.

Die Angaben über anticholinerge Nebenwirkungen schwanken in der Literatur in dem Sinne, daß einige Autoren das völlige Fehlen einer derartigen Symptomatik konstatieren (17,18,33,28,80), in anderen Untersuchungen, in denen es Hinweise auf eine derartige Wirkung gibt, wird vermutet, daß es sich dabei nicht um eine substanzbedingte Wirkung, sondern ein krankheitsbezogenes Symptom handelt (19,21). Für diese Annahme sprach die Beobachtung, daß trotz steigender Dosis eine rückläufige Symptomatik zu verzeichnen war. Auf der anderen Seite konstatierten Walcher, Bobon, Helmchen, Bohacek und Kielholz (42) geringfügige anticholinerge Begleiterscheinungen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können in dieser Frage

zu keiner endgültigen Klärung beitragen. Die Angaben einer Versuchsperson bezüglich einer Hyposalivation wurden ausnahmslos in nüchternem Zustand gemacht und auf zusätzliche Befragung wurde nach der Essensaufnahme diese Veränderung nicht mehr bestätigt.

Über das Auftreten von Tachycardien wird im Rahmen der EKG-Beurteilung noch berichtet werden.

Zwei Versuchspersonen boten die nicht sehr ausgeprägte Begleitsymptomatik einer Diarrhoe bei 0,08 mg bzw. 0,10 mg, ein Befund, der in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Chafik (17) beim Menschen und Leonard (46) an Ratten, bei denen dieses Symptom in 15 % der Fälle auftrat, steht. Eine Neigung zu Obstipation konnte bei keiner der vier Versuchspersonen festgestellt werden.

Es traten weiterhin auch keine Sehstörungen auf und die gelegentliche Lichtempfindlichkeit war auf die äußeren Bedingungen zurückzuführen.

Bei allen vier Versuchspersonen war eher eine Neigung zum Frieren als zum Schwitzen festzustellen. Itil (38) beschreibt dieses Kältegefühl ebenfalls in seiner Toleranzstudie mit der Prüfsubstanz und Fleischhauer (21) erklärte die von ihm bemerkte Neigung zum Schwitzen als vermutlich nicht substanzbedingt. Seine Untersuchungen wurden an Patientinnen mit endogenen Depressionen durchgeführt und die Symptomatik zeigte trotz steigender Dosierung rückläufige Tendenz.

Die von zwei Probanden angegebenen Schwindelgefühle im Stehen ab 0,06 mg waren nur inkonstant und blutdruckabhängig. Außer in der Studie von Höfner und Wottawa (30) findet sich kein weiterer Hinweis in dieser Richtung. Dieser Befund läßt sich außerdem mit der Sedierung erklären.

Die von zwei Probanden angegebene deutliche Appetitzunahme ab 0,08 mg stellt eine Bestätigung der Untersuchungen von Blümm (8) dar, wobei auch hier keine Anzeichen einer Wasser-

retention, Hypothyreose oder Hypercorticismus beobachtet werden konnten. Da auf zusätzlich Befragung angegeben wurde, daß diese Appetitzunahme ab diesem Zeitpunkt (0,08 mg) insgesamt gegenüber dem Zeitraum vor der Untersuchung bestand und anhand der Blutzuckerwerte, die alle im Normbereich lagen, scheint es sich hierbei um eine substanzbedingte Wirkung zu handeln.

Als auffälligste Nebenwirkung trat eine mit steigender Dosishöhe zunehmende Sedierung bei allen Versuchspersonen auf. Dieser Befund war aufgrund der bereits vorliegenden vielfältigen Untersuchungen in oraler und intravenöser Applikation am Tier und in oralen Versuchsreihen an gesunden Freiwilligen, wie auch an unter Depressionen leidenden Patienten, durchaus erwartet.

Alle Autoren (13,17,18,19,21.30,38, 42,46,67,81) hatten übereinstimmend über diese Begleiterscheinung berichtet, lediglich der Ausprägungsgrad war bei den einzelnen Untersuchungen unterschiedlich. Die Erklärung dafür fand sich in der Höhe der applizierten Dosis und es war mit ein Ziel dieser Arbeit, jene Dosis bei intravenöser Gabe beim Menschen zu finden, ab der ein ZNS-Effekt in Form der Sedierung auftreten würde.

In den Untersuchungen stellte sich nun heraus, daß bei allen vier Probanden bei 0,04 mg bis 0,06 mg eine Sedierung einsetzte und mit steigender Dosishöhe an Dauer und Intensität deutlich zunahm. Bei den beiden höchsten Dosierungen mit einem so hohen Ausprägungsgrad, daß alle Versuchspersonen mit Unterbrechungen annähernd den gesamten Tag über schliefen. Bemerkenswert dabei ist, daß alle sofort und jederzeit leicht erweckbar waren und mit einer Ausnahme auch keinen trance- oder traumähnlichen

Zustand angeben.

Über das Blutdruckverhalten bei intravenöser Gabe liegen Tieruntersuchungen von van Riezen et al vor (70). Danach ist bei schneller Injektion mit einem Blutdruckabfall mit rascher anschließender Erholung zu rechnen. Manchmal kam es sekundär zu einer Hypertonie. Dieser Effekt ist dosisabhängig und tritt nur bei schneller, nicht jedoch bei langsamer Injektion auf. Die meisten Autoren (8,18,19,21), die Untersuchungen am Menschen durchgeführt haben, fanden keine Veränderungen im Blutdruckverhalten, wobei Müller et al (55) Werte im Liegen und Stehen und die Orthostasereaktion geprüft hat.

Itil (39) fand bei der Untersuchung von 30 Patienten eine Erniedrigung des systolischen Blutdruckes in der 2. Woche mit erneutem Anstieg in der dritten. Bei den eigenen Untersuchungen ergab sich eine recht einheitlich Erniedrigung des Blutdrucks im Stehen wie auch im Liegen, systolisch und diastolisch, bei allen vier Probanden um 10 mmHg bis 20 mmHg mit etwas stärkerer Ausprägung zwischen 1 h - 3 h p.i. und meist kontinuierlicher Verstärkung der Abnahme mit aufsteigender Dosierung. Erwähnenswert ist noch eine Ausnahme hiervon, die bei zwei Personen im Liegen (Vp I und Vp III) sowie bei einer im Stehen (Vp I) auftrat. Dabei handelte es sich bei 0,15 mg um höhere Werte sowohl systolisch, wie auch diastolisch, als bei 0,12 mg. Andererseits wurden bei Versuchsperson IV im Liegen und bei Vp II, III und IV im Stehen die niedrigsten Werte bei 0,15 mg gemessen, so daß sich beide Befunde widersprechen und eine Analogie zu der Untersuchung von Itil (39) nicht festgestellt werden kann. Dem gegenüber ist die Zahl der Versuchspersonen zu gering, hier können nur größere Untersuchungen zu einer Klärung führen.

Somit läßt sich als substanzbedingte Veränderung eine geringfügige Erniedrigung des Blutdruckes feststellen.

Die weitaus meisten Autoren haben keine anticholinergische oder irgendeine andere Wirkung auf das kardiovaskuläre System beobachtet, sowohl bei einzelner, wie auch bei wiederholter oraler Gabe der Prüfsubstanz (8,17,21,38,39,42,81,). Itil berichtet in seiner "Chronic rising dose tolerance study" von vorübergehenden Tachycardien, denen keine weitere Bedeutung zukomme. Auch in seiner "Single dose tolerance study" (38) berichtet er über einen Patienten mit dieser Symptomatik. Bei den eigenen Untersuchungen war bei drei der vier Versuchspersonen ein gelegentliches Auftreten von salvenartigen Sinustachycardien zu verzeichnen, die aber lediglich bei einem von ihnen häufiger auftraten und dann jeweils von ca. 1-2 Minuten Dauer waren. Dieser Befund ist für weitere Untersuchungen einer Beachtung wert, ohne daß damit bereits eine Substanzabhängigkeit erwiesen wäre.

Die von Müller et al (55) beschriebenen, häufig vorkommenden Abflachungen der T-Wellen fanden durch diese Untersuchung ihre Bestätigung. Sie trat bei allen vier Probanden auf, wenn auch in sehr diskreter Ausprägung. In Verbindung damit verdient auch die bei zwei Probanden angedeutet höher verlaufende ST-Strecke besondere Beachtung.

In weiterer Übereinstimmung mit Müller (55) war lediglich das Auftreten eines AV-Blocks 1. Grades bei einer Versuchsperson, jedoch nicht die Dauer des Auftretens. Im Gegensatz zu der Beobachtung von Müller, wo sich der AV-Block erst nach Absetzen des Präparates in einem Fall vollständig, bei einem zweiten dagegen nur teilweise zurückbildete, also konstant auftrat, trat der AV-Block 1. Grades bei einem Probanden dieser Untersuchung lediglich kurzdauernd auf. Ebenso lagen die Ver-

hältnisse bei einer zweiten Versuchsperson mit partiell AV-Block 2. Grades. Bei beiden war keine erkennbare Abhängigkeit von der Dosishöhe oder dem Zeitintervall nach Injektion, so daß die Substanzabhängigkeit wohl kaum gegeben sein dürfte, zumal da diese Veränderungen auch in der Voruntersuchung aufgetreten waren.

Die Beurteilung der Wertigkeit des Auftretens von monotonen ventriculären Extrasystolen bei einer Versuchsperson bereitet einige Schwierigkeiten. Für deren Substanzabhängigkeit spricht ein gehäuftes Auftreten während und unmittelbar an die Injektionen des Prüfpräparates mit einer Häufung bei den höheren Dosierungen. Dagegen spricht die doch recht geringe Anzahl über den langen Beobachtungszeitraum von vier Stunden (maximal 33 Extrasystolen) und die Untersuchungen von Müller (55), bei denen keine Rhythmusstörungen festgestellt wurden.

Abschließend läßt sich zur Gesamtbeurteilung der in den Elektrokardiogrammen erhobenen Befunde feststellen, daß ein Substanzeinfluß nicht sicher auszuschließen ist, jedoch keinesfalls sehr ausgeprägt ist, somit aber noch weiterer Überprüfung bedarf.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde eine klinische Vorprüfung eines neuen tetra-zyklischen Antidepressivum an vier gesunden Freiwilligen durchgeführt. Der Hauptaugenmerk dieser Untersuchung galt der Fragestellung nach der Sicherheit bei intravenöser Applikation mit besonderem Schwerpunkt der Erfassung möglicher Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und unter Einschluß einer Labordiagnostik sowie Registrierung subjektiver Erscheinungen zur Erfassung anticholin-erger oder sonstiger Nebenwirkungen.

Der Versuchsaufbau sah nach einem Voruntersuchungstag eine aufsteigende Dosierung der Prüfsubstanz in 48-stündigen Intervallen vor. Die Überwachungszeit betrug jeweils 10 Stunden.

Die aufgetretenen subjektiven und objektiven Veränderungen wurden im Hinblick auf Ihre Wertigkeit in Verbindung mit der vorliegenden Literatur diskutiert, um somit eine Basis für weitere klinische Untersuchungen zu schaffen.

Besonders möchte ich Herrn Prof. Dr.
K. Stuhlfauth für die Überlassung des
Themas sowie für seine Unterstützung
bei der Durchführung dieser Arbeit
Dank sagen.

Ebenso möchte ich Herrn Oberarzt Dr.
W. Stumpf für seine freundliche Assis-
tenz und wissenschaftlichen Ratschläge
herzlich danken.

Den medizinisch-technischen Assisten-
tinnen des Zentrallabors und des EKG
des Kreiskrankenhauses Starnberg danke
ich für die Unterstützung bei der Durch-
führung der Labordiagnostik und EKG-
Schreibung.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABRAMS, W.B., BAGDON, R.E., ZBINDEN, G.,
Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man
Clin.Pharm.Ther. 5, 1964, 273-276
2. AHMED, S.S., LEVINSON, G.E., SCHWARTZ, C.J.
ETTINGER, P.-O.,
Systolic time intervals as measure of the contractile
state of the left ventricular myocardium in man
Circulation 46, 1972, 559
3. ALEXANDER, C.S., NINO, A.,
Cardiovascular complications in young patients taking
psychotropic drugs
Amer.Heart J. 78, 1969, 757
4. AYD, F.J.,
Mianserin (GB 94): A new Tetracyclic Antidepressant
Int.Drug Ther.Newsletter, 3, 1973
5. BAEYER, W.von,
Über Prinzipien der körperlichen Behandlung seelischer
Störungen
Nervenarzt 30, 1959, 1-5
6. BEIN, H.J.,
Viewpoints on the study of drug toxicity
Excerpta Medica Foundation, Int.Congr. 15, 1973
7. BLACK, J.W.,
The predictive value of animal tests in relation to drugs
affecting the cardiovascular system in man
Ciba Foundation. Drug Response in Man, 1967

8. BLÜMM, R.,
Klinische Vorprüfung eines Histamin- und
Serotoninantagonisten
Inaugural-Dissertation, München 1970
9. BOCK, H.E.,
Gedanken zur klinischen Pharmakologie aus der Sicht
des Klinikers
Arzneimittel-Forsch. 15, 1965, 1
10. BOCK, H.E.,
Klinische Pharmakologie
Arzneimittel-Forsch. 15, 1965, 638
11. BÜTTNER, H., STAMM, D.,
Qualitätskontrolle klinisch-chemischer Untersuchungen
Zeitschrift f. Klin.Chem. 6, 1966, 303-306
12. van der BURG, W.J., BONTA, J.L., DELOBELLE, J.,
RAMON, C., VARGAEFTIG, B.B.,
A Novel Type of Substituted Piperazine with High
Antiserotonin Potency
J.Med.Pharm.Chem. 13, 1970, 35-39
13. CARRUTHERS-JONES, D.I.,
Effect of Mesoridazine Administration and Withdrawal
on Performance in an older age group
J.Pharmacol. 5, 1974, Suppl.2, 17, Abstract
14. CASSANO, G.B., CASTROGIOVANNI, P., CONTI, L.,
LUCCHELLI, E.P., SARTECHI, P.,
The Computer Data Bank as a Tool for the Characterization
of New Antidepressants
J. Pharmacol. 5, 1974, Suppl.2, 17, Abstract

15. CASSANO, G.B., CASTROGIOVANNI, P., CONTI, L.,
SARTECHI, P.,
Clinical Experiences with GB 94. A new Tetracyclic
Antidepressant Compound
J.Pharmacol.5, 1974, 17, Abstract
16. CASSANO, G.B., VOSSENAAR, T.,
Report on a multicentre comparative controlled clinical
trial of Org GB 94, amitriptyline and imipramine in
depressed hospitalized patients
Organon RRR No. 271, 1973
17. CHAFIK, M.L., FELL, P.J.,
Human Tolerance and Clinical Pharmacology studies in
healthy volunteers with Org GB 94
Organon RRR No. 185, 1972
18. FELL, P.J., QUANTOCK, D.C., van der BURG, W.J.
The Human Pharmacology of GB 94 - a New Psychotropic
Agent
Europ. J.Clin.Pharmacol.5, 1973, 166-173
19. FLEISCHHAUER, J., AL-SHALTCHI, B., BRÄNDLI, A.,
Bericht über eine erste klinische Prüfung von Mianserin
(GB 94), einem tetrazyklischen Antidepressivum, im
offenen Versuch
Arzneimitt.-Forsch. (Drug Res.) 23, Nr.12, 1973, 1808-
1813
20. FLEISCHHAUER, J., AL-SHALTCHI, B., BRÄNDLI, A.,
Antidepressivum: Tetrazyklisches Mianserin
Selecta 32, 1974, 8, 2818
21. FLEISCHHAUER, J., van RIEZEN, H.,
Untersuchungen zum klinischen und pharmakologischen
Wirkungsbild der tetrazyklischen Substanz Mianserin
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, Nr.8, 1974, 1129-1131

22. GOLDSTEIN, L., MURPHREE, H.B., PFEIFFER, C.C.,
JENNEY, E.H.,
Comparative analysis of the effects of antihistamines
in normal volunteers by means of quantitative EEG.
Pharmacologist 9, 1967, 212
23. GROSS, F.,
Steps in the clinical evaluation of a new drug
Int.Symp.on Clin. Investigation of Drugs.
Stockholm 1964, 19
24. GROSS, F.,
Zur Bewertung von Arzneimitteln- Wege, Umwege, Abwege
Dtsch.Apotheker-Zeitung 24, 1966, 853-861
25. GSELL, O.,
Klinische Probleme bei Prüfung von Arzneimitteln
Therapiewoche 32, 1967, 1101-1112
26. HARTL, O., DEJACO, R., FRIEDL, H., PÜRGYI, P.,
EKG-Veränderungen unter Infusionsbehandlung mit tri-
zyklischen Antidepressiva
Pharmakopsychiatrie 5, 1972, 20
27. HELMCHEN, H., HIPPIUS, S.,
Depressive Syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie
Nervenarzt 38, 1967, 455-458
28. HELMCHEN, H., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.,
Längsschnittprofile von Psychopharmakawirkungen aus
klinisch methodologischer Sicht
Vortrag, gehalten anlässlich des CINP-Kongresses,
Paris, Juli 1974
29. HIPPIUS, H.,
Entwicklungsstand und Zukunft der Psychopharmaka
Musik + Medizin 3, 1975, 7-13

30. HÖFNER, H., WOTTAWA, H.,
Bericht über eine vergleichende experimental-
psychologische Langzeituntersuchung eines neuen
Antidepressivums (Org GB 94 und Placebo) im Hin-
blick auf eine eventuelle Beeinträchtigung der
Fahrtüchtigkeit
Durchgeführt vom Verkehrspsychologischen Institut
des Kuratoriums für Verkehrssicherheit, Wien,
in der Zeit vom 25.4.-15.5.1972
31. ITIL, T.M.,
Elektroencephalographische Studien bei endogenen
Psychosen und deren Behandlung mit psychotropen
Medikamenten unter besonderer Berücksichtigung
des Pentothal-Elektroencephalogramms
Ahmet Sait Matbaasi, Istanbul 1964
32. ITIL, T.M.,
Unpublished report to Organon about electroencephalo-
graphic effects of GB-46, and GC-46,
October, 1970
33. ITIL, T.M.,
Discovery of a New Psychotropic Drug Based on Quantita-
tive Pharmaco-Elektroencephalography
Psychopharmacologia Suppl. 26, 1972, 8, Abstract
34. ITIL, T.M.,
Quantitative Pharmaco-Electroencephalography in the Dis-
covery of a New Group of Psychotropic Drugs
Diseases of the Nervous System, vol.33, 1972, 557-559
35. ITIL, T.M., SALETU, B.,
Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Psycho-
pharmakologie
Nervenarzt 44, 1973, 65-74

36. ITIL, T.M.,
CNS effects of tetracyclic piperazines bases on
quantitative pharmaco-electroencephalography
unveröffentlicht
37. ITIL, T.M., POLVAN, N., DINCMEN, K.,
Chronic rising dose tolerance study with GB 94
Report to Organon, 1972
38. ITIL, T.M., POLVAN, N., DINCMEN, K.,
Single rising dose tolerance study with GB 94
Report to Organon, 1972
39. ITIL, T.M., POLVAN, N., HSU, W.,
Clinical and EEG effects of GB 94, a "tetracyclic"
antidepressant (EEG model in discovery of a new
psychotropic drug)
Current Therapeutic Research Vol.14, No.7,
1972, 395-413
40. KAFOE, W.F., LEONARD, B.E.,
The Effect of a New Tetracyclic Anti-Depressant Com-
pound, Org. GB 94, on the Turnover of Dopamine, Nor-
adrenalin and Serotonin in the Rat Brain
Archives internationales de Pharmacodynamie et de
Thérapie Vol.206, No.2, 1973, 389-391
41. KALTENBACH, M., MÜLLER, H., ORTMANN, W., von SCHMIDT, J.,
Kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka?
Dtsch.med.Wschr.95, 1970, 2214
42. KOPERA, H.,
Aspects of clinical pharmacology and clinical experiences
with Org 94
Vortrag, gehalten anlässlich der 50-Jahr-Feier der Organon
am 27.November 1973 in Amsterdam

43. KRISTIANSEN, E.S.,
Cardiac complications during treatment with
imipramin (Tofranil)
Acta psychiat.scand.36, 1961, 427
44. KUHN, R.,
Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem
Iminodibenzylderivat
Schweiz.Med.Wschr.87, 1957, 1135
45. LASAGNA, L., FELSINGER, J.M.,
Volunteer subject research
Science 120, 1959, 359
46. LEONARD, B.E.,
Some Effects of a New Tetracyclic Anti-Depressant
Compound Org GB 94, on the Metabolism of Monoamines
in the Rat Brain
Psychopharmacologia (Berl.) 36, 1974, 221-136
47. LEONARD, B.E., KAFOE, W.F.,
Comparison of Effect of Org GB 94 with Some Tricyclic
Antidepressants on Brain Monoamine Metabolism in the Rat
J.Pharmacol.5, 1974, Suppl.2, 59, Abstract
48. LIENERT, G.A.,
Testaufbau und Testanalyse
J. Beltz, Weinheim, 1961
49. MALIN, J.-P., ROSENBERG, L.,
Beeinflussung der ventriculären Erregungsrückbildung
im Elektrokardiogramm
Pharmakopsychiatrie 7, 1974, 42
50. MARTINI, P.,
Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung
Springer, Berlin, 3. Aufl. 1953

51. MOCSETTI, T., LICHTLEN, P.,
Herzveränderungen nach Phenothiazinen und Imipramin-
abkömmlingen
Dtsch.med.Wschr.96, 1971, 1089

52. MOCSETTI, T., LICHTLEN, P., ALBERT, H., MEIER, E.,
IMBACH, P.,
Kardiotoxizität der trizyklischen Antidepressiva
Schweiz.med.Wschr.101, 1971, 1

53. MODELL, W.,
Hazards of new drugs
Science 139, 1963, 1180

54. MOOREHEAD, C.N., KNOX, S.J.,
Impramine-induced auricular fibrillation
Amer.J.Psychiat.122, 1965, 216

55. MÜLLER, V., BURCKHARDT, D.,
Die Wirkung tri- und tetrazyklischer Antidepressiva
auf Herz und Kreislauf
Schweiz.med.Wschr.104, 1974, 1911-1913

56. MULLER, O.F., GOODMAN, N., BELLET, S.,
The hypotensive effect of imipramine hydrochlorid in
patients with cardiovascular disease
Clin.Pharmacol.Ther.2, 1961, 300

57. van NELLESTIJN, A.J., MAJEED, S.K., ZAYER, J.,
Org GB 94 - Intravenous toxicity study in rats
(repeated dosage for 3 weeks) -
Organon RRR No. 295, 1974

58. van NELLESTIJN, A.J., MAJEED, S.K.,
Org GB 94 - Intravenous toxicity study in beagle dogs
(repeated dosage for 3 weeks)
Organon RRR 233, 1973

59. NEUBERT, D.,
Toxikologische Voraussetzungen für die klinische
Prüfung
Kliniker 9, 1974, 272
60. PIPBERGER, H.V.,
Analysis of Electrocardiograms by digital Computer
Meth.Inform.Med.1, 1962, 69
61. RAHN, K.H.,
Klinische Prüfung im kontrollierten Versuch (Phase II)
Kliniker 9, 1974, 273
62. RAISFELD, I.H.,
Cardiovascular complications of antidepressant therapy
Amer.Heart J.83, 1972, 129
63. RASMUSSEN, E.B., KRISTIANSEN, P.,
ECG changes during amitriptyline treatment
Amer.J.Psychiat.119, 1963, 781
64. RENFORDT, E., BUSCH, H.,
Standardisierte Analyse systematischer TV-Sequenzen im
Laufe einer antidepressiven Pharmakotherapie
Vortrag, gehalten anlässlich des CINP-Kongresses,
Paris, Juli 1974
65. RICHARDSON, H.L., GRAUPNER, H.E., RICHARDSON, M.E.,
Intramyocardial lesions in patients dying suddenly and
unexpectedly
J.Amer.med.Ass. 195, 1966, 254
66. RICKELS, K.,
Non-specific factors in drug therapy
Ch.C.Thomas, Springfield, III, 1968

67. van RIEZEN, H.,
Different Central Effects of the 5-HT Antagonists
Mianserin and Cyproheptadine
Arch.int.Pharmacodyn.198, 1972, 256-269
68. van RIEZEN, H.,
New pharmacological findings with GB 94
Personal communication, 1972
69. van RIEZEN, H., LEONARD, B.E., SUGRUE, M.F.,
Pharmacology of Org GB 94
Organon RRR No. 246, 1973
70. van RIEZEN, H., STERN, M.G.,
Pharmacology of Org GB 94
Organon RRR No. 240, 1972
71. van RIJ, C., FEIL, D.,
The molecular and crystal structure of (+)-Mianserin
Hydrobromide, Pergamon Press 29, 1973, 1891-1893
72. RUSKIN, A.,
Minimum requirements for new drug evaluation
Biochem.Pharmacol.Suppl.to Vol.12, 1963, 215
73. RUTSTEIN, D.D.,
The ethical design of human experiments
In: P.A. Freund: Experimentation with human subjects
G. Allen and Unwin, 1972
74. SHAPIRO, D.M., FINK, M.,
Quantitative Analysis of the electroencephalogram by
digital computer methods.
Psych.Res.Fdn. (St.Louis), 1966, 66/I
75. STERN, M.G.,
Summary of Basic Data on Org GB 94
Organon SDG Release Report No.311, 1974

76. STURM, A., BODECHTEL, G., HEILMEYER, L., SCHLEGEL, B.,
Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft
für innere Medizin zur Aufstellung von Richtlinien für
die klinische Prüfung von Arzneimitteln
Klin.Wschr.12, 1965, 698-700

77. Summary of Basic Data on Organon GB 94
April, 1972

78. TRUMMERT, W.,
Arzneimittelprüfung am Krankenbett
Münchn.Med.Wschr.38, 1966, 1887-1893

79. VARGAEFTIG, B.B., COIGNET, J.L., de VOS, C.T.,
GRIJSEN, H., BONTA, I.J.,
Mianserin hydrochloride: peripheral and central effects
in relation to antagonism against 5-hydroxytryptamine
and tryptamine
Europ.J.Pharmacol.16, 1971, 336-346

80. VOGEL, H.P., BENTE, D., HELMCHEN, H., MÜLLER-OERLING-
HAUSEN, B., BOHACEK, N., BRÄNDLE, A., FLEISCHHAUER, J.,
WALCHER, W.,
Mianserin vs. Amitriptyline - A double-blind-study evalu-
ated by the AMP-System
Vortrag, gehalten anlässlich des CINP-Kongresses, Paris,
Juli 1974

81. VOSSENAAR, T.,
Report on a controlled study with Org GB 94 in depressed
hospitalized patients
Organon RRR No.269, 1973

82. WALCHER, W.,
Symptom bei larvierter Depression
Ärztl.Praxis 20, 1974

83. WEBER, E.,
Die klinische Prüfung in der Frühphase (Phase I)
Klinikerzt 9, 1974, 273
84. WESTERMANN, E.,
Pharmakologische Voraussetzungen für die Prüfung
einer neuen Substanz
Klinikerzt 9, 1974, 272
85. WITTS, L.J.,
Adverse reactions to drugs
Brit.Med.J. 1965/II, 1081
86. World Health Organisation
Scientific Group on the rationale of drug testing:
pre-clinical safety studies, 1965
87. ZBINDEN, G.,
The problem of the toxicologic examination of drugs
in animals and their safety in man
Clin.Pharm.Ther.5, 1964, 537-545

L e b e n s l a u f

Am 27.3.1945 wurde ich als Sohn des Sportpublizisten Heinz Maegerlein und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Zehrfeld, in Taucha/Leipzig geboren.

Von 1951 - 1955 besuchte ich die Volksschule in Wuppertal-Barmen und von 1955 - 1958 das dortige Carl-Duisberg-Gymnasium. Im Juli 1964 legte ich am Realgymnasium Gräfelting, das ich von 1958 an mit einer einjährigen Unterbrechung im Schuljahr 1961/62, währenddessen ich als Austauschschüler in Philadelphia/USA war, besucht hatte, die Reifeprüfung ab.

Nach einer zweijährigen Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich im Wintersemester 1966/67 das Studium in Germanistik und Sport und ab dem Sommersemester 1967 das Medizinstudium an der Universität München. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung 1968 und ärztlicher Vorprüfung 1969 wechselte ich an die Technische Universität München, wo ich 1972 die ärztliche Prüfung abgelegt habe.

Meine Approbation erhielt ich zum 1. Mai 1974 nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Starnberg, wo ich derzeit als Assistenzarzt beschäftigt bin.

